

# **SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS ENDOCRINOLÓGICAS NO IDOSO**

JOÃO DANIEL GASPAR DE MELO

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DOUTORA LÉLITA SANTOS

João Daniel Gaspar de Melo

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Rua do Curral Velho, 20. 3045-511 Ribeira de Frades

[joaodgmelo@sapo.pt](mailto:joaodgmelo@sapo.pt)

## ÍNDICE

RESUMO.....	4
PALAVRAS-CHAVE.....	5
ABSTRACT.....	5
KEYWORDS.....	7
INTRODUÇÃO.....	7
FISIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO.....	11
Senescência.....	11
Envelhecimento cardiovascular.....	12
Envelhecimento pulmonar.....	13
Envelhecimento renal.....	14
Envelhecimento do sistema digestivo.....	15
Envelhecimento endocrinológico.....	16
Envelhecimento do sistema imunitário.....	17
Envelhecimento neurológico.....	17
SÍNDROME GERIÁTRICA.....	18
SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS ENDOCRINOLÓGICAS.....	22
HIPERCALCÊMIA.....	24
Epidemiologia.....	24
Fisiopatologia.....	25
Manifestações clínicas.....	30
Diagnóstico.....	31
Doente idoso.....	32
SECREÇÃO INAPROPRIADA DE ADH.....	33
Epidemiologia.....	33
Fisiopatologia.....	34

Manifestações clínicas .....	38
Diagnóstico .....	39
Doente idoso .....	42
SÍNDROME DE CUSHING .....	44
Epidemiologia .....	44
Fisiopatologia.....	45
Manifestações clínicas .....	48
Diagnóstico .....	50
Doente idoso .....	54
HIPOGLICÉMIA .....	54
Epidemiologia .....	54
Fisiopatologia.....	56
Manifestações clínicas .....	59
Diagnóstico .....	61
Doente idoso .....	62
DISCUSSÃO .....	63
CONCLUSÃO .....	66
BIBLIOGRAFIA .....	68

## RESUMO

O aumento da esperança média de vida leva ao conseqüente aumento do número de indivíduos com mais de 65 anos (idosos) o que faz com que aumente a incidência de doenças neoplásicas e, também, de síndromes paraneoplásicas. Assim, este trabalho tem como objectivo alertar para estas síndromes no idoso e demonstrar a utilidade do seu conhecimento. O envelhecimento é um processo complexo e que ocorre durante toda a vida, sendo fruto de alterações endógenas e agressões exógenas. Estas alterações a nível celular repercutem-se a nível orgânico, com deterioração funcional dos diversos sistemas, notória principalmente na diminuição da reserva funcional. Também a percepção e as manifestações de doença, quer aguda quer crónica, são diferentes no doente idoso, o que pode, muitas vezes, confundir ou dificultar o diagnóstico.

As síndromes paraneoplásicas endocrinológicas, caracterizadas pela produção tumoral de uma hormona peptídica ou de um peptídeo com acções semelhantes a hormonas, também aumentam a sua incidência com a idade, devido ao aumento da incidência de neoplasias que estão na sua origem.

A hipercalcémia da malignidade, complicação frequente na doença neoplásica, é causada maioritariamente pela produção tumoral de Peptídeo relacionado com a Hormona Paratiróide (PTHrP), que tem acções semelhantes à Hormona Paratiróide (PTH). As principais manifestações clínicas são neurológicas, sendo o diagnóstico feito principalmente através dos doseamentos da calcémia e da PTH.

A Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética (SIADH), causa frequente de hiponatrémia, pode ter origem num tumor que produz Hormona Antidiurética (ADH) havendo, assim, incapacidade renal de diluição da urina. Também aqui a sintomatologia é maioritariamente neurológica, sendo o diagnóstico feito através da detecção de hiponatrémia hipoosmolar euvolémica, com hiperosmolalidade urinária, sem outras alterações clínicas.

A Síndrome de Cushing é causada pela produção tumoral de Adrenocorticotropina (ACTH), que estimula a síntese supra-renal de cortisol. O quadro é dominado por manifestações secundárias, sendo, no caso de tumores não neuroendócrinos, diferente do quadro habitual. O diagnóstico baseia-se no aumento da ACTH e do cortisol sem resposta às provas de supressão.

A hipoglicémia causada por tumores não-insulinomas é extremamente rara, sendo provocada pela produção aumentada e processamento anormal de Factor de Crescimento semelhante à Insulina 2 (IGF-2) pelo tumor, o que afecta a homeostasia insulínica e da Hormona do Crescimento (GH). Manifesta-se com sinais e sintomas neurológicos, sendo diagnosticada através de uma prova de jejum.

As manifestações atípicas e a maior incidência destas síndromes nos idosos obriga a colocá-las sempre como hipótese, permitindo assim o diagnóstico e a intervenção precoces.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Envelhecimento; Síndromes paraneoplásicas endocrinológicas; Hipercalcémia; Secreção Inapropriada de ADH; Síndrome de Cushing; Hipoglicémia.

#### **ABSTRACT**

The increase in life expectancy leads to the increase in the number of individuals older than 65 years (elderly), which also increases the incidence of neoplastic disorders and paraneoplastic syndromes. Thus, this review's objective is to warn about these syndromes in the elderly and the utility of their knowledge.

The aging process is complex and life-long, being caused by endogenous changes and exogenous aggressions. These cellular changes are reflected in the organs, as a functional deterioration of many systems, noticed especially as a decrease in functional reserve. The

perception and clinical manifestations of disease, either acute or chronic, are also different in the elderly. This differences might, many times, difficult the diagnosis.

Endocrine paraneoplastic syndromes, characterized by the tumoral production of a peptidic hormone or a biologically similar peptide, have also an increase in their incidence with age, mainly because of the increase in the incidence of neoplasms.

Hypercalcemia of malignancy is a frecuente complication in neoplastic disease. This is caused especially by a tumoral production of Parathyroid Hormone related Peptide (PTHrP), which is similar to Parathyroid Hormone (PTH). The major clinical manifestations are neurological. The diagnosis is based on calcemia and serum concentration of PTH.

Syndrome of Innapropriate Antidiuresis (SIADH), which is a frequent cause of hyponatremia, may be secondary to an Antidiuretic Hormone (ADH) producing tumor, leading to impairment in renal water excretion. Clinical manifestations are also mainly neurological, and the diagnosis has it's basis in detecting euvolemic hypoosmolar hyponatremia with urinary hyperosmolality and no other clinical changes.

Cushing's Syndrome is caused by the tumoral production of Adrenocorticotropic Hormone (ACTH), which stimulates adrenal synthesis of cortisol. The clinical manifestations are mainly secondary and, in non-neuroendocrine tumors, are usually different from typical Cushing's Syndrome. Diagnosis is based on the increase in serum ACTH and cortisol with no response to suppression tests.

Non-islet cell tumor hypoglycemia is an extremely rare condition, caused by the increased production and abnormal processing of Insulin-like Growth Factor 2 (IGF-2) by tumor cells, affecting insulin and Growth Hormone (GH) homeostasis. This syndrome appears as neurological signs and symptoms, and is diagnosed by a fasting test.

The atypical clinical manifestations and the higher incidence of these syndromes in the elderly lead to the need of always thinking about them as a diagnostic hypothesis. Thus, we can achieve an early diagnostic and consequent intervention.

### **KEYWORDS**

Aging; Paraneoplastic endocrine syndromes; Hypercalcemia; Syndrome of Inappropriate Antidiuresis; Cushing's Syndrome; Hypoglycemia.

### **INTRODUÇÃO**

A proporção de pessoas com mais de 65 anos de idade está a aumentar, fruto principalmente da melhoria das condições higieno-sanitárias, sendo que esta proporção era de 8% da população mundial em 1950, aumentando para 13% em 1990, pelo que se estima que seja de cerca de 20% em 2030 (Yancik & Ries. 2000). Esta proporção de pessoas idosas, no entanto, apresenta grande variabilidade regional (Parkin *et al.* 1993), sendo mínima em África (3%) e máxima na Europa (mais de 15%), o que pode ser indicativo também das diferenças a nível de condições higieno-sanitárias nos diferentes continentes, sendo que a esperança de vida é, portanto, superior nos países desenvolvidos.

A incidência de todos os tipos de neoplasia, exceptuando o carcinoma do testículo e a leucemia linfocítica aguda, é maior nos idosos do que nos jovens (Hayat *et al.* 2007; Hansen. 1998), o que espelha um aumento do risco total de desenvolvimento de cancro depois dos 60 anos de idade. De acordo com os estudos da *American Cancer Society* (2000) este risco é mais elevado nos homens (43,6%) do que nas mulheres (38,1%). Esta incidência é também mais alta na América do Norte do que em África e na Ásia (exceptuando o cancro do estômago, cuja incidência é máxima na Ásia). Contudo, a proporção relativa das diversas

neoplasias permanece idêntica por todo o Mundo (Hansen. 1998). Com o aumento da esperança de vida, também o número de novos casos de cancro por ano aumentará, estimando-se este valor, actualmente, em cerca de 1,44 milhões, nos E.U.A., sendo a doença neoplásica responsável por cerca de 25% das mortes neste país (Jemal *et al.* 2008). Assim, a neoplasia pode ser considerada um grande problema de saúde pública, principalmente nos países desenvolvidos, onde atinge valores máximos de incidência. Nos idosos até aos 79 anos, o cancro é também a principal causa de morte, sendo que a partir desta idade é superado unicamente pela patologia cardíaca (Jemal *et al.* 2008). Uma explicação plausível para este aumento do risco de cancro com o avanço da idade prende-se com mecanismos fisiopatológicos normais do envelhecimento, nomeadamente a diminuição das defesas imunitárias, bem como as agressões celulares ao longo da vida (radicais livres de oxigénio, glicosilação não enzimática de proteínas, exposição a carcinogéneos ambientais) e a diminuição da capacidade de reparação do DNA, que, por um lado, levam a que o organismo não seja tão eficaz na identificação e eliminação de células anormais e, por outro, aumentam a frequência de mutações que podem, eventualmente, levar ao descontrolo da proliferação celular.

No que diz respeito aos diversos tipos específicos de neoplasias, vários estudos apontam para que as mais frequentes são os carcinomas da próstata, do pulmão, do cólon e recto e da mama (Hayat *et al.* 2007; Jemal *et al.* 2008). Também são frequentes, apesar de muito menos, os carcinomas do útero e da bexiga. Na Tabela 1 encontram-se os resultados dos estudos do programa SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), que envolvem a idade mediana de diagnóstico dos diversos tipos de cancro, sendo as conclusões deste estudo sobreponíveis à maioria de estudos de incidência dos diversos tipos de neoplasias nos idosos, ou seja, as neoplasias mais comuns nos idosos são mesmo Pulmão, Próstata, Colo-rectal e Mama (Hayat *et al.* 2007). Este estudo permite ainda concluir sobre a maior incidência de

neoplasias nos idosos, uma vez que a maior parte destas foi diagnosticada depois dos 65 anos de idade.

As síndromes paraneoplásicas podem iniciar-se muito precocemente e antes do aparecimento das neoplasias malignas, sendo um alerta para a pesquisa de uma explicação para os sinais apresentados. No idoso, muitas vezes, a forma de apresentação das neoplasias malignas é insidiosa e a sintomatologia pouco evidente, o mesmo sucedendo com as manifestações paraneoplásicas que não podem ser desvalorizadas por o doente ser mais velho. A maior incidência de doença neoplásica no doente idoso leva, conseqüentemente, ao aumento da incidência de síndromes paraneoplásicas, entre elas as endocrinológicas. Por esta razão, o objectivo desta revisão é o de chamar a atenção para esta entidade no idoso e a necessidade da sua valorização. Assim, serão abordadas aquelas Síndromes Paraneoplásicas Endocrinológicas mais habituais e que, apesar de poderem surgir noutros tipos de tumor, surgem com frequência num ou em vários destes tipos. Inicialmente, será feita uma descrição sumária do que são estas síndromes, mais detalhadamente a Hipercalcémia, a Secreção Inapropriada de ADH (SIADH), a Síndrome de Cushing e a Hipoglicémia, por serem as mais frequentes.

**Tabela 1.** Idade mediana do diagnóstico das várias localizações de tumores (Hayat *et al.* 2007)

<b>Local do cancro</b>	<b>1974-1978</b>	<b>1979-1983</b>	<b>1989-1993</b>	<b>1999-2003</b>
Todos os cancros	65	66	68	67
Ossos e articulações	33	32	36	41
Cérebro e SNC	54	56	56	55
Mama	60	62	64	61
Colo uterino	53	52	47	47
Cólon e Recto	70	70	72	72
Ânus e Canal anal	64	66	66	60
Cólon (excepto recto)	70	71	72	73
Recto e junção recto-sigmoideia	68	69	69	68
Útero	61	64	66	63
Esófago	65	65	68	69
Olho e órbita	59	60	61	59
Vesícula biliar	73	74	75	74
Linfoma de Hodgkin	32	32	35	37
Sarcoma de Kaposi	74	44	37	41
Rim e bacinete	63	65	66	65
Laringe	62	63	65	64
Leucemia	66	66	68	68
Leucemia linfocítica aguda	9	11	11	12
Leucemia mielóide aguda	64	65	67	68
Leucemia linfocítica crónica	70	70	71	72
Fígado	66	67	68	66
Pulmão	64	66	68	70
Melanoma da pele	51	52	55	57
Mesotelioma	63	67	70	74
Mieloma	68	69	70	71
Linfoma não-Hodgkin	64	65	65	67
Nariz, cavidade nasal e ouvido médio	62	64	64	64
Orofaringe	62	63	64	62
Lábio	65	66	68	70
Língua	62	62	63	61
Ovário	60	62	65	63
Pâncreas	69	70	72	72
Pénis	66	66	68	70
Pleura	70	68	70	65
Próstata	73	72	71	68
Intestino delgado	65	65	68	67
Tecidos moles	55	55	57	56
Estômago	69	70	71	72
Testículos	31	30	33	34
Tiróide	44	44	45	46
Ureter	70	71	73	74
Bexiga	69	69	71	73
Vagina	67	67	69	68
Vulva	68	70	71	70

## FISIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

Tendo em conta o aumento da esperança média de vida, no século XX, para um valor quase duas vezes superior ao anterior, o doente idoso surge como uma questão importante da Medicina actual. Assim, para melhor compreender estes doentes, é útil rever as bases fisiológicas e as alterações orgânicas que ocorrem à medida que os anos passam sobre o indivíduo.

### *Senescência*

No início do século XX acreditava-se que as células tinham capacidade mitótica ilimitada, quer *in vitro* quer *in vivo*, sendo, intrinsecamente, imortais (Carrel & Ebelin. 1921). Hayflick, na década de 60, demonstrou através de diversos estudos que fibroblastos humanos normais apresentavam capacidade limitada para proliferar *in vitro* (Shay & Wright. 2000). As células em estudo dividiam-se apenas um número finito de vezes, começando com um crescimento exponencial até atingir um ponto no qual parava a divisão, denominado “Limite de Hayflick”. Os estudos realizados com fibroblastos *in vitro* facilmente foram extrapolados para todos os tipos celulares, *in vivo*. Assim, o potencial proliferativo das células estaria relacionado com o número de duplicações celulares ocorridas e não com a idade cronológica da cultura (Hayflick. 1965), uma vez que também as culturas de células colhidas de indivíduos jovens se duplicavam mais vezes do que as células de idosos (Schneider & Mitsui. 1976). As células, ao atingir o Limite de Hayflick, entram num período de quiescência, no qual não se duplicam mas mantêm viabilidade e actividade metabólica basal. É para manter esta mesma viabilidade biológica que as células, nesta fase, utilizam os mitógenos, que anteriormente estimularam a sua divisão mitótica. O envelhecimento celular e, conseqüentemente, orgânico advém de dois processos distintos que se correlacionam (Knapowski *et al.* 2002). Por um lado, ocorre degeneração celular progressiva por força das constantes agressões ambientais,

principalmente radicais livres de oxigénio e glicosilação não enzimática de proteínas. Por outro lado, o tempo traz também perda da capacidade regenerativa, sendo este factor dependente exclusivamente da célula, nomeadamente devido à redução telomérica que ocorre no final de cada divisão mitótica e à apoptose. Assim, estas alterações microscópicas vão ocorrer na generalidade das células e, conseqüentemente, nos tecidos e órgãos do corpo humano, manifestando-se como alterações funcionais e estruturais a nível dos diversos sistemas do organismo.

### ***Envelhecimento cardiovascular***

Ao nível cardiovascular ocorre perda progressiva de miócitos cardíacos, com aumento do volume dos mesmos em ambos os ventrículos (Olivetti *et al.* 1991), assim como se verifica uma maior rigidez dos grandes vasos e do miocárdio e uma diminuição na resposta  $\beta$ -adrenérgica. Da mesma forma que há perda de miócitos, também o número de células *pacemaker* no nódulo sinusal se torna progressivamente menor (Fleg *et al.* 1995), havendo aumento da duração da contractilidade miocárdica, sem diminuição da força da mesma. A hipertrofia dos miócitos e o aumento da concentração e da distribuição do colagénio vão ser responsáveis pelo espessamento da parede dos ventrículos (Olivetti *et al.* 1995), principalmente do ventrículo esquerdo, com conseqüente diminuição da *compliance* do mesmo. No entanto, a relação miocárdio-colagénio mantém-se dentro do mesmo valor, devido à hipertrofia do miocárdio. Assim, vai haver uma diminuição do volume de sangue que chega ao ventrículo esquerdo no início da diástole, com conseqüente aumento da contractilidade das aurículas (Fleg *et al.* 1995), que leva à hipertrofia das mesmas e ao alargamento das câmaras auriculares (Lakatta. 2003). Ao nível hemodinâmico, a frequência cardíaca e o volume de ejeção sistólico mantêm-se normais em repouso, sendo que há diminuição dos valores máximos destes parâmetros (Lakatta & Levy. 2003), o que leva a que

o débito cardíaco máximo seja menor, acarretando diminuição da resistência física, com uma resposta debilitada ao exercício físico. Todas estas diminuições da capacidade de reserva cardíaca levam a que aumentos de volume intravascular facilmente suportados por indivíduos jovens possam cursar com quadros de insuficiência cardíaca congestiva ou edema pulmonar nos doentes idosos (Aalami *et al.* 2003). Também ao nível arterial vão ocorrer alterações da camada média, com diminuição da concentração de elastina e aumento da concentração de colagéneo. As artérias das extremidades inferiores apresentam, muitas vezes, esclerose e calcificações da média, sendo que também a regulação endotelial do tónus das células musculares lisas vasculares (Prostaglandinas, NO) é disfuncional no doente idoso. As alterações arteriais decorrentes do envelhecimento ocorrem, então, principalmente na camada média, ao contrário da aterosclerose que é uma doença da íntima. Assim, verifica-se um aumento da resistência vascular periférica, com aumento também da rigidez das artérias. É esta rigidez o principal determinante da tensão arterial, levando a que nos idosos ocorra, geralmente, um aumento da tensão arterial sistólica e uma diminuição ou manutenção da diastólica.

### ***Envelhecimento pulmonar***

Também a nível pulmonar se verificam alterações, com aumento do tamanho das vias aéreas, bronquíolos respiratórios e ductos alveolares (Aalami *et al.* 2003), levando à diminuição da área onde ocorrem trocas gasosas. A fusão de alvéolos adjacentes vai ter efeito na tensão de superfície alveolar, havendo necessidade de dispender maior energia para superar essa mesma força de tensão. Estas alterações respiratórias que levam à diminuição da *compliance* pulmonar, juntamente com o aumento da rigidez da parede torácica (calcificação das cartilagens intercostais, artrite das junções costo-vertebrais, atrofia e fraqueza dos músculos intercostais e diminuição da força do diafragma) apresentam-se com diminuição da função

respiratória, nomeadamente do FEV1 e da capacidade vital forçada, com aumento do volume residual pulmonar (Knudson *et al.* 1983). A deposição de colagénio no parênquima pulmonar leva ao espessamento da membrana basal alveolar, o que diminui também a capacidade de trocas gasosas, com conseqüente aumento do gradiente alveolo-arterial e diminuição da pressão parcial de oxigénio no sangue (D'Errico *et al.* 1989). Todos estes factores levam ao aumento das pressões das artérias e capilares pulmonares, com todas as alterações hemodinâmicas que daí advêm. Além destas alterações estruturais, também as respostas à hipóxia e à hipercapnia estão diminuídas nos idosos (Kronenberg & Drage. 1973).

### ***Envelhecimento renal***

Ao nível renal verifica-se diminuição do peso renal (cerca de 250g no adulto jovem, cerca de 180g no idoso), principalmente por perda de tecido cortical devida à diminuição do fluxo sanguíneo nesta zona, sendo que a medula e o sistema colector se encontram preservados (Dunnill & Halley. 1973). As principais alterações são, contudo (Darmady *et al.* 1973), a glomeruloesclerose (obliteração acelular da arquitectura capilar glomerular) e a senescência tubular (diminuição do comprimento tubular, fibrose intersticial e alterações constitucionais e anatómicas da membrana basal glomerular). Assim, e como conseqüência destas alterações, há diminuição da taxa de filtração glomerular (no entanto, a diminuição concomitante da produção de creatinina leva a que os seus valores séricos sejam, frequentemente, normais), com diminuição da reabsorção de sódio, diminuição da secreção de potássio e hidrogeniões, diminuição da produção de renina e resposta diminuída à ADH (Epstein. 1985). Também a resposta renal à aldosterona está diminuída. No entanto, os idosos libertam mais ADH em resposta à hipertonidade plasmática, apesar de a retenção hídrica ser inferior à dos jovens. Verifica-se também uma diminuição da noção de contracção do volume plasmático, manifesta através da diminuição da percepção de sede (Phillips *et al.* 1984). Contudo, a diminuição da

reserva funcional renal (pelos dois factores já descritos) leva a uma má tolerância à desidratação e à hipervolemia. Estes doentes são, também, doentes mais predispostos a distúrbios electrolíticos, nomeadamente a hiponatremia e/ou a hipercalémia.

### ***Envelhecimento do sistema digestivo***

No tubo digestivo ocorrem, com a idade, alterações a vários níveis. Ao nível neuromuscular, as principais alterações ocorrem na capacidade de coordenação de reflexos complexos, tais como a deglutição e a propulsão do bolo alimentar pelo esófago. Assim, verifica-se aumento da frequência de aspiração bronco-pulmonar, disfagia e divertículos faringo-esofágicos. Já no estômago não está ainda clarificado o efeito exacto do envelhecimento, havendo casos com aumento e casos com diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico (Aalami *et al.* 2003). A nível da estrutura da parede, ocorre, em alguns casos, atrofia gástrica. No entanto, as alterações mais frequentes são a diminuição da altura das vilosidades (com consequente diminuição da área de absorção) e o espessamento das camadas musculares do cólon devido à elastogénese (Whiteway & Morson. 1985; Adkins & Marshall. 1998), sendo as fitas cólicas as zonas mais afectadas, o que leva à ocorrência de fezes duras, obstipação e impactação fecal. Também a força da *muscularis propria* se encontra diminuída, principalmente na zona de penetração dos vasos, aumentando a incidência de divertículos cólicos. A nível de secreção e absorção verifica-se um aumento da concentração de mucina na saliva que, logicamente, se torna mais viscosa (Astor *et al.* 1999). Há ainda diminuição na secreção de ácido gástrico e de pepsina, estando também a absorção de cálcio, hidratos de carbono e D-xilose comprometida. No entanto, este compromisso da absorção é clinicamente irrelevante, podendo tomar proporções mais relevantes em casos patológicos (Adkins & Marshall. 1998).

Também o fígado é afectado pelo envelhecimento, com diminuição do seu tamanho e diminuição do fluxo sanguíneo hepático. Tal como no miocárdio, também os hepatócitos se

encontram em número reduzido, mas com tamanho aumentado (Aalami *et al.* 2003). A função hepática, contudo, mantém-se normal, havendo apenas diminuição na síntese de algumas proteínas, tais como factores de coagulação. No entanto, as concentrações destas proteínas geralmente não caem abaixo do limite inferior da normalidade, pelo que a função basal não é comprometida. Mais uma vez, as alterações do envelhecimento manifestam-se principalmente em situações de stress, em que não existe capacidade para uma resposta tão eficaz quanto no indivíduo jovem (Woodhouse *et al.* 1984).

### ***Envelhecimento endocrinológico***

As alterações endócrinas típicas da idade avançada surgem frequentemente a nível das hormonas sexuais, manifestando-se por diminuição abrupta da produção de estrogéneos pela mulher, que entra na menopausa (Overlie *et al.* 1999). Esta deficiência fisiológica em estrógenos leva a um aumento do risco de aterosclerose, ocorrendo também perda mais acentuada de tecido ósseo, com osteoporose (Riggs. 2002). Também no homem ocorre diminuição da produção de testosterona, estradiol, dihidroepiandrosterona e sulfato de dihidroepiandrosterona, com aumento das concentrações de SHBG (*Sex hormone binding globulin*), LH e FSH (Schulman & Lunenfeld. 2002). As concentrações de GH e de IGF-I também se encontram diminuídas, sendo que neste caso a sua síntese diminui devido a alterações a nível da produção hipotalâmica de GHRH e de somatostatina (Muller *et al.* 2002). No doente idoso também é mais frequente a diminuição da tolerância à glicose, principalmente por insulinoresistência (Perry. 1999). Verifica-se ainda atrofia tiroideia, com fibrose da glândula, diminuição do tamanho dos folículos, das concentrações de T4 e de T4 livre, da conversão periférica de T4 em T3 e da captação tiroideia de iodo (Sirota. 1980). Por outro lado, a PTH encontra-se em concentrações superiores ao indivíduo jovem, apresentando também uma melhor resposta à calcémia (Haden *et al.* 2000). Por último, ocorrem alterações

no ritmo circadiano do cortisol, cujas concentrações mínima e máxima ocorrem mais cedo, sendo estas alterações coerentes com o diferente padrão de sono geralmente encontrado no idoso (Van Cauter *et al.* 2000).

### ***Envelhecimento do sistema imunitário***

O sistema imunitário do idoso também apresenta alterações relativamente ao indivíduo jovem. As alterações na comunicação intracelular nos macrófagos e neutrófilos levam a que os radicais de oxigénio e os compostos intermédios de azoto reactivo não sejam tão eficazes na destruição de bactérias, levando a uma maior susceptibilidade desta faixa etária a infecções. A resposta dos neutrófilos à apoptose também está diminuída, não havendo uma remoção tão eficaz dos corpos apoptóticos. A capacidade de estimulação das células B e T também está diminuída, por alterações no complexo de ligação dos CD nas células B e por alterações na expressão de antígenos leucocitários e na produção de citocinas no que diz respeito às células T. Ocorre, contudo, um aumento do número de células NK. No entanto, o balanço é negativo, havendo maior susceptibilidade, portanto, a doenças auto-imunes, infecções e neoplasias nos idosos (Plackett *et al.* 2004).

### ***Envelhecimento neurológico***

As manifestações mais aparentes do envelhecimento ocorrem a nível neurológico, sendo que, tanto para a pessoa como para a sua família, geralmente, é aqui que se encontra a definição de “velhice”. No indivíduo idoso aumentam os limiares de sensibilidade para a visão, a audição, o tacto, o sentido posicional, o olfacto, o paladar, a dor e a temperatura. Isto ocorre (Dorfman & Bosley. 1979) por diminuição do número de receptores, de vias aferentes, da velocidade de condução e dos neurónios e sinapses (aos 80 anos de idade verifica-se diminuição de 15% dos neurónios do sistema nervoso autónomo e de 20% da massa cerebral). Mesmo as

concentrações de neurotransmissores se encontram diminuídas, havendo preservação da inteligência cristalizada (linguagem, personalidade, compreensão, conhecimento geral de base, memória a longo prazo) e diminuição da inteligência fluida (tempos de reacção visual e auditiva, memória a curto prazo, novas aprendizagens, coordenação visuo-espacial) (Oskvig, 1999). Também nos idosos aumenta a incidência de *delirium*, que será discutido mais à frente neste artigo.

### SÍNDROME GERIÁTRICA

Para a melhor compreensão do doente idoso surge o conceito de Síndrome Geriátrica (Rikkert *et al.* 2003). Estas síndromes são manifestações atípicas de doenças nos idosos; no entanto, são manifestações que, apesar de atípicas relativamente à população geral, podem ser consideradas típicas na Medicina geriátrica. Normalmente, no doente idoso, o sintoma apresenta-se no órgão ou no sistema mais afectado a nível da capacidade de reserva homeostática, mesmo que a localização da doença de origem não esteja relacionada com a localização do sintoma. Como exemplo temos casos de incontinência urinária precipitada por pneumonias. As síndromes geriátricas apresentam diversas características que diferem da definição normal de síndrome. Assim, a síndrome geriátrica refere-se a estados muito prevalentes, dominados maioritariamente por um só sintoma, sintoma esse que pode estar relacionado com inúmeros factores e/ou doenças noutros órgãos havendo, portanto, uma grande sobreposição entre os factores etiológicos das diferentes síndromes geriátricas; uma mesma doença pode, portanto, em doentes diferentes, manifestar-se de formas completamente diferentes, assim como uma mesma síndrome geriátrica pode ter diversas etiologias. Frequentemente, um mesmo doente idoso sofre de mais do que uma síndrome geriátrica (quedas, incontinência, tonturas, insuficiência cardíaca, *delirium* e demência). Os factores etiológicos destas síndromes são, geralmente, diferentes dos doentes jovens, sendo que no

idoso um quadro confusional agudo tem menor probabilidade de ser devido a uma lesão cerebral aguda recente, assim como uma depressão pode advir de muitas causas somáticas que, no doente jovem, não causam normalmente esta síndrome. Assim, o conceito de síndrome geriátrica preenche o fosso existente entre os diagnósticos médicos clássicos e a interação altamente prevalente entre idade, co-morbilidades e factores de risco em geriatria. Os idosos, normalmente, apresentam vários factores de risco e várias co-morbilidades como causas destas síndromes, sendo que um diagnóstico único e simples apenas explica os problemas de saúde em menos de metade dos doentes geriátricos. Também a forma como os idosos percebem a doença é diferente do indivíduo jovem, sendo que esta se manifesta, muitas vezes, com outros sintomas, menos típicos (Walke *et al.* 2004). Na doença crónica, os sintomas mais comumente referidos pelos doentes idosos são a limitação da actividade física, a fadiga, o desconforto físico e a dispneia. No caso do doente geriátrico oncológico, os sintomas mais frequentes são a limitação da actividade, a fadiga, o desconforto físico e a dor.

No caso de doença aguda, no idoso, o *delirium* surge como uma das manifestações mais comuns, se não a mais comum, sendo que a agitação aguda no idoso deve ser considerada *delirium* até prova em contrário. As alterações mentais são, de facto, as mais frequentes no idoso com doença aguda, surgindo em 40% dos casos, dos quais 25% correspondem a *delirium* (Naughton *et al.* 1995). Assim, o *delirium* é a síndrome geriátrica mais frequente no contexto de síndrome paraneoplásica endocrinológica, pelo que será abordado mais detalhadamente. É também muito mais frequente em idosos institucionalizados do que nos idosos em ambulatório (Levkoff *et al.* 1986). O *delirium* é uma síndrome mental orgânica que pode ser definida como um distúrbio global na consciência e na cognição, surgindo como distúrbio secundário a uma causa médica ou então a intoxicações ou abstinência de substâncias tóxicas, podendo ser ainda iatrogénico, como efeito lateral de fármacos. O

*delirium* pode ser caracterizado, então, como uma alteração do estado de consciência (que pode ir desde o estupor até à agitação), com diminuição da atenção e da concentração, apresentando curso flutuante em horas ou dias e com alterações dos ciclos de sono (Nassissi *et al.* 2006). Pode surgir de forma subtil, permanecendo muito tempo oculto e manifestando-se apenas como lentificação psico-motora ou então pode surgir de forma dramática, com agitação psico-motora, alucinações e labilidade emocional. A demência é um dos principais factores de risco para *delirium* (Nassissi *et al.* 2006), sendo muitas vezes difícil descortinar se o estado confusional é agudo, sub-agudo ou crónico, ou mesmo se será *delirium* ou se será uma manifestação da demência. Assim, o exame do estado mental surge como uma ferramenta indispensável na identificação de *delirium*. Os doentes que apresentam este quadro encontram-se, normalmente, orientados autopsiquicamente e desorientados alopsiquicamente. O *Mini Mental State Exam* (MMSE), pelo facto de ser fácil de executar e de avaliar vários parâmetros (cognição, orientação, memorização, atenção, cálculo, recordação, habilidade visuo-espacial e linguagem) seria um teste bastante útil nestas situações, apesar de um resultado baixo necessitar sempre de investigação complementar. No entanto, as dificuldades manifestas de atenção do doente com *delirium* interferem com a realização desta prova, enviesando, portanto, os resultados, o que os torna inconclusivos (Folstein *et al.* 1975; Nelson *et al.* 1986). Assim, surge o *Confusion Assessment Method* (CAM), onde são avaliados quatro parâmetros: início rápido e curso flutuante; desatenção e distractibilidade; pensamento desorganizado e ideias ilógicas; alterações da consciência. A presença dos dois primeiros critérios e de um dos dois últimos estabelece o diagnóstico de *delirium* (Inouye *et al.* 1990). Uma vez diagnosticado o *delirium* é indispensável o seu diagnóstico etiológico, que pode ser uma causa médica, intoxicação ou abstinência de alguma substância tóxica ou então efeito lateral de algum fármaco (Nassissi *et al.* 2006). A maior parte das causas médicas, que podem ser secundárias a síndromes paraneoplásicas endocrinológicas, está enumerada na Tabela 2,

sendo importante referir as causas que podem por em risco a vida do doente, que são hipoxia, hipoglicémia, hipertensão arterial, enfarte agudo do miocárdio e sépsis. As causas médicas mais frequentes, contudo, são as infecções, as insuficiências orgânicas, os distúrbios electrolíticos e a desidratação.

**Tabela 2. Causas de *delirium***

Hipoxémia
Hipercapnia
Hipoglicémia e Hiperglicémia
Desidratação
Distúrbios electrolíticos (Sódio, Cálcio, Magnésio, Fósforo)
Infecção
Sepsis
Hipotensão e Hipoperfusão
Lesão do SNC (AVC, Hematoma Subdural, Meningite, Encefalite)
Endocrinopatias (Tiróide, Supra-renal)
Ventre agudo (Diverticulite, Apendicite, Isquémia Mesentérica, Volvo)
Insuficiência Renal
Insuficiência Hepática
Doença Cardíaca (EAM, ICC, Arritmias)

Para um diagnóstico correcto e rápido de *delirium* e da sua causa é importante, então, uma história clínica completa, com recurso a todas as fontes de informação disponíveis, descrição do estado mental basal e do nível de funcionalidade, investigação sobre a velocidade de instalação do quadro e patologias subjacentes. Ao exame objectivo é indispensável a avaliação dos sinais vitais, da temperatura, da saturação de oxigénio, da glicémia, bem como o exame neurológico e mental, sendo também importante uma avaliação geral para pesquisar outras causas, por exemplo traumáticas. Por último, a nível de exames complementares de diagnóstico, é necessário o hemograma, o ionograma, as funções renal e hepática e provas tiroideias. Também uma análise sumária de urina tipo II, uma radiografia do tórax e um electrocardiograma são úteis no diagnóstico etiológico deste quadro. As análises toxicológicas

também são importantes para distinguir alguma etiologia tóxica do *delirium*. Por fim, os achados do exame objectivo orientam o pedido de outros exames complementares de diagnóstico, tais como exames neuroimagiológicos quando há suspeita de traumatismo ou punção lombar com análise do LCR na suspeita de meningite ou encefalite.

### **SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS ENDOCRINOLÓGICAS**

Síndromes paraneoplásicas podem ser definidas como uma combinação de efeitos que ocorrem no organismo, distantes do tumor primário, e que surgem independentemente da invasão local ou de metastização à distância (Forga *et al.* 2005). Ao mesmo tempo, estas síndromes não podem ser causadas pela terapêutica da doença neoplásica sendo, portanto, dependentes da neoplasia mas não da acção directa da mesma. Com uma prevalência de cerca de 10% a 15% nas neoplasias malignas, são muitas vezes estas síndromes que dominam o quadro clínico (Schottenfeld. 1970), podendo ser também a primeira manifestação da doença, o que atribui uma grande importância ao seu conhecimento, como forma de diagnóstico precoce ou indicação para tratamento paliativo.

As Síndromes Paraneoplásicas Endocrinológicas são causadas pela produção ectópica (pelo tumor em causa) de uma determinada hormona, ou então de uma molécula peptídica estrutural e funcionalmente semelhante a alguma hormona (Strewler. 1998). Não existem estudos conclusivos acerca da prevalência concreta destas síndromes, sendo que estes estudos epidemiológicos são realizados para cada síndrome em particular. Estas síndromes podem, além de auxiliar no diagnóstico precoce de uma neoplasia, permitir a utilização das substâncias produzidas como marcadores tumorais e, assim, fornecer mais informação útil para o acompanhamento e para a avaliação prognóstica da doença. Além disso, muitas vezes são estas síndromes a causa principal da sintomatologia no doente, pelo que a sua identificação e o conhecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos permitem também uma

maior eficácia no tratamento paliativo, quer seja no doente terminal (cujo objectivo é exclusivamente a redução dos sintomas) quer no doente potencialmente curável (nestes casos, o alívio sintomático acarreta uma maior adesão à terapêutica, bem como uma forma mais positiva de encarar a doença).

Assim, pode-se concluir que as principais características comuns a todas as Síndromes Paraneoplásicas Endocrinológicas são a secreção hormonal raramente responder nos testes de supressão, poderem levar ao diagnóstico, dominarem o quadro clínico e serem úteis para a monitorização, manifestarem-se na doença avançada e poderem ser causadas pela produção de uma hormona ou de peptídeos relacionados que mimetizam as suas acções biológicas (Strewler. 1998). O diagnóstico de Síndrome Paraneoplásica Endocrinológica num quadro clínico caracterizado por sinais e sintomas de excesso hormonal tem, portanto, de preencher os seguintes critérios:

1. Surgir associado a uma neoplasia;
2. Níveis sanguíneos e urinários da hormona elevados, com produção hormonal endógena normal ou suprimida;
3. Exclusão de outras causas;
4. Demonstração da presença de mRNA da hormona e respectivo produto hormonal nas células tumorais (produção hormonal no tecido tumoral superior à verificada no tecido adjacente);
5. Reversibilidade da síndrome com a ressecção do tumor, mantendo-se presente com a ressecção da glândula responsável pela produção normal da hormona;
6. Gradiente arterio-venoso da hormona através do tumor.

## HIPERCALCÉMIA

### *Epidemiologia*

A hipercalcémia é a complicação metabólica mais frequente em oncologia, surgindo em cerca de 10 a 30% dos casos de doença neoplásica (Grill & Martin. 2000), sendo, ainda, a causa principal de hipercalcémia em doentes internados. Na generalidade dos doentes, a principal causa de hipercalcémia é o hiperparatiroidismo primário, que está na origem de 54% destes quadros. Além disso, em cerca de 15% dos casos ocorrem, concomitantemente, doença oncológica e hiperparatiroidismo primário (Conroy & O'Malley. 2005). Os cancros em que esta co-morbilidade surge com maior frequência são o cancro do Cólon, o cancro da Mama e os Linfomas. O hiperparatiroidismo primário é mais frequente no sexo feminino, sendo que a hipercalcémia da malignidade não apresenta predomínio em nenhum dos sexos (Dent *et al.* 1987). Assim, podemos, num doente oncológico com hipercalcémia, estar na presença de Hiperparatiroidismo Primário ou de Hipercalcémia da Malignidade, entre outras doenças que possam cursar com hipercalcémia, mas que se apresentam com muito menor frequência.

As neoplasias sólidas mais frequentemente associadas à Hipercalcémia da Malignidade (Mundy & Martin. 1982; Strewler & Nissenson. 1990) são os cancros do Pulmão (25-35%), da Mama (20-25%), da Cabeça e do Pescoço (8-19%) e do Rim (3-8%). Nos casos de cancro do pulmão, a hipercalcémia é rara no Carcinoma de Pequenas Células, sendo mais frequente no Carcinoma Escamoso. Pode-se concluir, portanto, que a maioria dos casos de Hipercalcémia da Malignidade corresponde a carcinomas escamosos (aproximadamente 30-50%).

As neoplasias hematológicas, por apresentarem uma fisiopatologia diferente para a hipercalcémia, são analisadas separadamente no que diz respeito à epidemiologia deste quadro. Assim, conclui-se que a hipercalcémia ocorre em cerca de 1/3 dos casos de mieloma múltiplo e apenas em 1-2% dos casos de linfoma e leucemia. No entanto, em 2/3 dos casos de

Leucemias de Células T causadas por HTLV surge hipercalcémia, com fisiopatologia idêntica à dos tumores sólidos (Strewler & Nissenson. 1990).

Relativamente à frequência com que causam hipercalcémia, surgem principalmente os cancros do Pulmão e da Mama, com probabilidades de originar hipercalcémia de cerca de 25% (Elejalde. 2004), muito superiores aos restantes tumores, sendo que o mieloma múltiplo apresenta 7,3%, os tumores da cabeça e pescoço 6,9%, tumores primários desconhecidos 4,7% e linfoma/leucemia, tumores renais e gastrointestinais cerca de 4% (Elejalde. 2004).

### ***Fisiopatologia***

A hipercalcémia, definida como uma concentração sérica de cálcio (ajustada às proteínas) de 10,2 mg/dl (Clines & Guise. 2005), pode ocorrer por diversos mecanismos fisiopatológicos, sendo que os mais comuns (e mais frequentemente encontrados nos doentes oncológicos) são o Hiperparatiroidismo Primário, a produção tumoral de factores humorais que vão actuar a nível sistémico nos órgãos-alvo (osso, rim e intestino) e corromper a homeostasia normal do cálcio e a produção tumoral de factores locais que actuam directamente nos ossos (este mecanismo encontra-se nos tumores metastáticos ou hematológicos) estimulando directamente a reabsorção óssea através da actividade dos osteoclastos (Clines & Guise. 2005). Ainda assim, estes dois mecanismos (acções local e sistémica de produtos tumorais) podem ser considerados como extremos opostos de um espectro contínuo, sendo que muitas vezes coexistem em doentes oncológicos com hipercalcémia.

Em 1920 foi descoberta a relação existente entre hipercalcémia e alguns tumores, o que levou à realização de diversos estudos, sendo colocada a hipótese, em 1941, por Fuller Albright, de produção ectópica de PTH pelos tumores. Esta produção ectópica de PTH, apesar de ocorrer em alguns casos, não é o mecanismo mais frequente de origem da hipercalcémia. Assim, estudos posteriores isolaram um peptídeo semelhante à PTH (homologia de 70% nos

primeiros 31 aminoácidos da porção amino-terminal) em tecidos tumorais (Moseley *et al.* 1987; Burtis *et al.* 1990). Este peptídeo ficou apelidado de PTHrP (*ParaThyroid Hormone related Peptide*). O PTHrP liga-se ao mesmo receptor da PTH, tendo, portanto acções biológicas semelhantes ou, muitas vezes, sobreponíveis, apresentando as duas substâncias avidéz e eficácia idênticas no que diz respeito à sua ligação ao receptor (Abou-Samra *et al.* 1992). O PTHrP tem vários efeitos importantes na fisiologia normal do organismo humano, nomeadamente a nível da regulação da formação óssea, da diferenciação da cartilagem, do crescimento e diferenciação da pele, glândula mamária e dentes, do funcionamento cardiovascular, do transporte transepitelial de cálcio no epitélio mamário e na placenta, do relaxamento do músculo liso no útero, na bexiga, nas artérias e no ileon e da actividade imunológica (Clines & Guise. 2005). No entanto, em indivíduos normais ou com Hiperparatiroidismo Primário, não existe PTHrP em concentrações séricas detectáveis, o que sugere uma acção local ou citocínica desta substância no próprio tecido onde é produzida ou em tecidos adjacentes. Por outro lado, cerca de 80-85% dos doentes oncológicos sem metástases que se encontram hipercalcémicos apresentam níveis detectáveis (e, logicamente, elevados) de PTHrP no sangue periférico (Horwitz & Stewart. 2003). Assim, analisando as propriedades bioquímicas e biológicas do PTHrP e as situações em que pode ser detectado no sangue, conclui-se que é esta a principal causa da Hipercalcémia da Malignidade, e não a produção ectópica de PTH, como havia sido postulado. Além do papel incontestável do PTHrP na elevação dos níveis séricos de cálcio, apresenta ainda outras funções na doença neoplásica, nomeadamente o desenvolvimento e progressão de metástases ósseas osteolíticas, a regulação do crescimento das células neoplásicas e a sobrevivência celular (Clines & Guise. 2005).

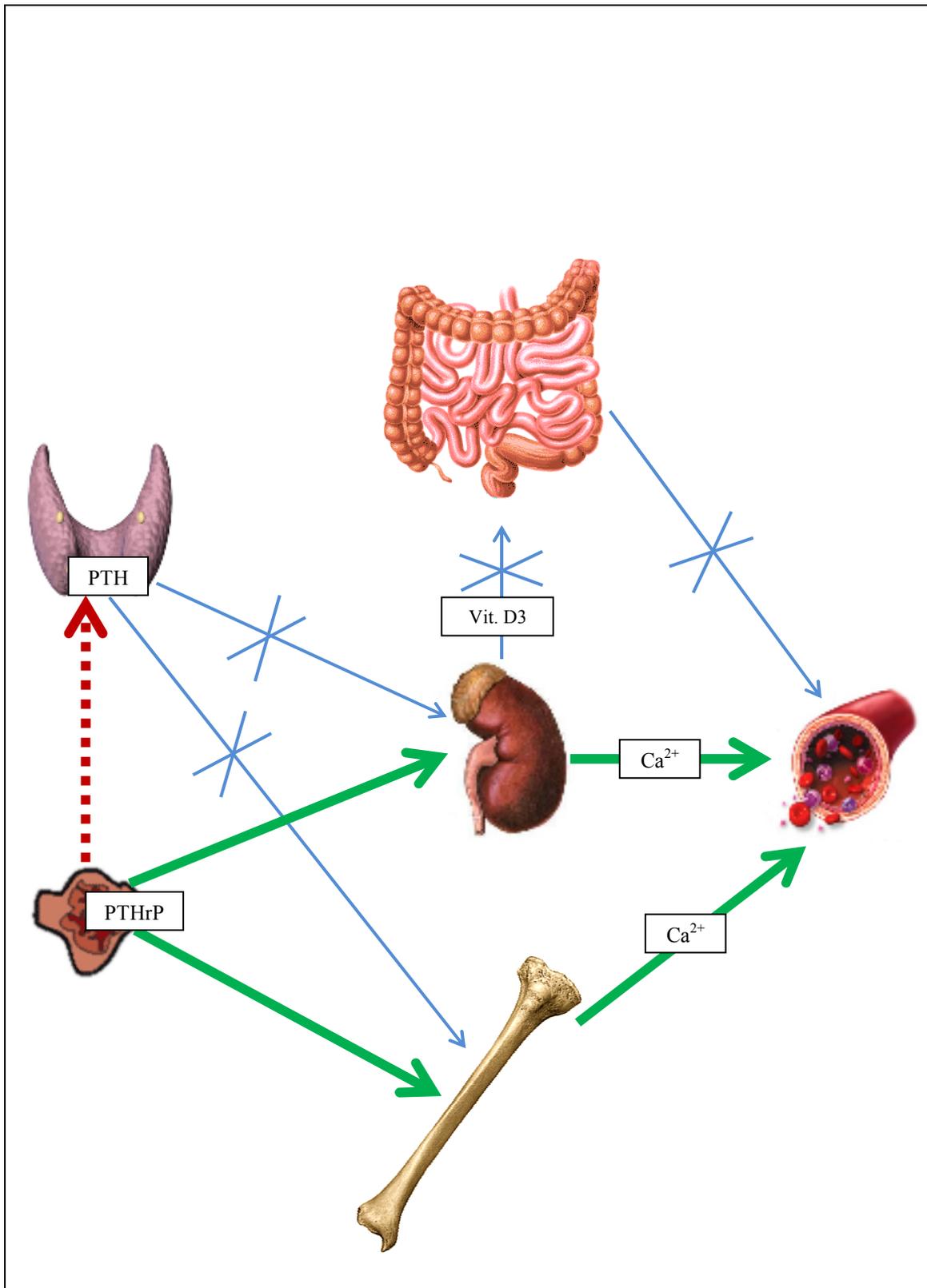
As principais acções, do PTHrP, causadoras de hipercalcémia, existem ao nível dos ossos e do rim. A nível ósseo, tal como a PTH, também o PTHrP vai estimular a actividade osteoclástica,

que não é contrabalançada pelo estímulo osteoblástico, ocorrendo, assim, reabsorção esquelética difusa (Farias. 2005). Esta reabsorção óssea é a principal fonte endógena de cálcio, tanto na regulação normal da homeostasia deste ião (pela PTH) como na presença de hipercalcémia. Ao nível do rim, o PTHrP estimula a enzima adenilato-ciclase, aumentando as concentrações de AMPc, o que leva à hiperfosfatúria e ao aumento da taxa de reabsorção tubular de cálcio, com consequente diminuição da excreção fraccionária de cálcio na urina, originando, portanto, hipercalcémia (Syed *et al.* 2001). Todas estas acções são idênticas às da PTH, com a grande diferença de, no caso da Hipercalcémia da Malignidade, não estarem sujeitas ao retrocontrolo por parte das concentrações séricas de cálcio. Além desta, há ainda outra diferença entre as acções da PTH e do PTHrP, principalmente no que diz respeito às acções intestinais. A PTH actua no intestino, indirectamente, através do aumento da produção de 1,25-dihidroxitamina D no parênquima renal, promovendo uma maior absorção do cálcio proveniente dos alimentos. O PTHrP, pelo contrário, não estimula a  $1\alpha$ -hidroxilase renal (Schilling *et al.* 1993) não havendo, consequentemente, síntese de 1,25-dihidroxitamina D, pelo que este peptídeo não tem quaisquer acções intestinais, nem directa nem indirectamente. As acções do PTHrP encontram-se esquematizadas na Figura 1.

Apesar de o PTHrP ser, de longe, o agente fisiopatológico mais comum na Hipercalcémia da Malignidade, esta pode ser causada por outras substâncias, tais como 1,25-dihidroxitamina D e PTH (Clines & Guise. 2005). Em condições normais, as concentrações séricas de 1,25-dihidroxitamina D são suprimidas quando surge hipercalcémia. No entanto, pode haver estimulação persistente da  $1\alpha$ -hidroxilase renal a partir de uma fonte ectópica e autónoma de PTH (Hiperparatiroidismo Primário ou tumor produtor de PTH). Excluídas estas situações, a ausência da supressão fisiológica de 1,25-dihidroxitamina D é altamente sugestiva de produção extra-renal desta substância. É esta produção que se verifica em alguns casos de neoplasias hematológicas, nomeadamente linfomas. A 1,25-dihidroxitamina D, além de

aumentar a absorção intestinal de cálcio, promove também a reabsorção óssea pelos osteoclastos, provocando, assim, hipercalcemia. Apesar de extremamente raros, estão descritos alguns casos de tumores sólidos produtores de PTH, dos quais muito poucos apresentam evidência da produção de PTH pelo tumor (demonstração da presença do gene da PTH activado). Não obstante esta baixa frequência, são situações em que a hipercalcemia ocorre, por mecanismo idêntico ao do Hiperparatiroidismo Primário, ou seja, através do aumento, mediado pela PTH, da reabsorção óssea osteoclástica e da reabsorção tubular renal de cálcio, além do efeito estimulante desta hormona sobre a síntese de 1,25-dihidroxitamina D, o que vai provocar um aumento também na absorção intestinal de cálcio.

Além destes mecanismos, está também demonstrada, apesar de ainda com menor frequência, a produção, por tumores sólidos, de outros factores (citocinas) que podem induzir a actividade osteoclástica, sendo estes a IL-1, a IL-6, o TGF $\alpha$ , o TNF e o G-CSF. Estas situações são, no entanto, extremamente raras (Clines & Guise. 2005).



**Figura 1. Fisiopatologia da Hipercalcemia da Malignidade**

Setas verdes - ações do PTHrP; setas azuis - fisiologia normal do metabolismo do cálcio que está, suprimida; seta vermelha, tracejado - ação supressora do PTHrP sobre as glândulas paratiróides.

### *Manifestações clínicas*

Apesar de, na população em geral, pequenas elevações na concentração sérica de cálcio não apresentarem sintomatologia clara, no caso dos idosos mesmo estas ligeiras alterações podem causar sintomas exuberantes. Este quadro sintomático provocado pela hipercalcémia supera, muitas vezes, o quadro clínico habitual da neoplasia que está na sua origem. Não obstante as dificuldades no reconhecimento de um determinado quadro clínico como sendo de hipercalcémia, no caso dos doentes oncológicos este quadro torna-se também mais exuberante, alertando mais precocemente para a alteração na homeostasia normal.

O quadro clínico da hipercalcémia é composto, principalmente, por manifestações a nível do Sistema Nervoso Central, renal, gastrointestinal, cardiovascular e musculo-esquelético. Assim, os sinais e sintomas mais comuns são as alterações do estado mental, a letargia, a depressão, as cefaleias e um progressivo declínio da capacidade cognitiva (SNC), a poliúria (Renal), a anorexia, as náuseas e os vómitos (Gastrointestinal), a hipertensão arterial, a bradicardia, o encurtamento do intervalo QT e o bloqueio aurículo-ventricular (Cardiovascular) e a fraqueza muscular e as dores osteoarticulares (Musculo-esquelético).

A intensidade das manifestações neurológicas e renais é proporcional ao grau de hipercalcémia, que pode ser definida como Ligeira (até 11,9 mg/dl), Moderada (12-13,9 mg/dl) ou Grave (igual ou superior a 14 mg/dl). Assim, em concentrações séricas de cálcio mais elevadas, pode mesmo ocorrer estupor ou até coma. Além desta relação com a calcémia, a gravidade das manifestações clínicas está também directamente relacionada com a velocidade da elevação da concentração de cálcio, bem como com o grau de compromisso neurológico e cognitivo prévio. Como factor agravante do quadro clínico surge ainda a toma de sedativos e narcóticos (Farias. 2005).

## ***Diagnóstico***

O diagnóstico de hipercalcémia é feito através do doseamento do cálcio sérico, ajustado à albuminémia, sendo então hipercalcémia definida como uma elevação da concentração sérica de cálcio superior a 10,2mg/dl (o que corresponde a um cálcio sérico total superior a 10,4mg/dl) (Farias. 2005). Também o doseamento do cálcio ionizado (que em condições normais representa cerca de 45% do cálcio sérico total) pode ser importante, uma vez que apenas esta fracção vai influenciar o quadro clínico, havendo casos de mielomas múltiplos produtores de imunoglobulinas fixadoras de cálcio, o que leva a que um valor elevado de cálcio total possa não ter tradução clínica, porque a fracção ionizada continua dentro de valores normais. A concentração de cálcio ionizado deve encontrar-se abaixo de 5,6mg/dl.

Uma vez detectada a hipercalcémia, é imperativo o diagnóstico da sua causa. Assim, e mesmo que o exame objectivo aponte para uma neoplasia ou até exista já uma neoplasia conhecida no doente em causa, é sempre importante realizar o doseamento da PTH, uma vez que, mesmo em doentes oncológicos, a incidência de hiperparatiroidismo primário não é negligenciável, principalmente no que diz respeito aos doentes idosos. Uma concentração sérica elevada de PTH, então, indicará como hipótese mais provável a presença de hiperparatiroidismo primário concomitantemente com a neoplasia. No entanto, apesar de extremamente raro, esta elevação na PTH sérica pode corresponder à produção ectópica desta hormona por parte da neoplasia, sendo que a paratiroidectomia pode esclarecer esta dúvida. A avaliação da função glomerular, da excreção urinária de cálcio e de fósforo e da fosfatémia também pode fornecer pistas úteis para o diagnóstico, uma vez que tanto na hipercalcémia provocada pela PTH como na provocada pelo PTHrP a função glomerular pode estar normal, com excreção urinária de cálcio diminuída e de fósforo aumentada, com consequente hipofosfatémia (Tuttle *et al.* 1991). Quando a causa da hipercalcémia é outra, estas alterações não se verificam tão acentuadamente. Uma concentração elevada de PTHrP é indicativa de hipercalcémia da

malignidade, sendo que nestes casos, normalmente, a PTH encontra-se suprimida e a 1,25-dihidroxitamina D encontra-se em concentrações normais ou baixas, estando este doseamento indicado quando não se consegue descortinar, *a priori*, a causa da hipercalcémia. Em doentes com linfomas ou em que outras hipóteses de diagnóstico estejam excluídas pode ser útil o doseamento da 1,25-dihidroxitamina D sérica, uma vez que também pode ser causa de hipercalcémia.

Apesar de muitas vezes ser possível, assim, definir a origem da hipercalcémia, torna-se importante também excluir outras causas que podem mesmo estar presentes concomitantemente. Assim, são úteis as radiografias do esqueleto, que podem demonstrar lesões osteolíticas, como acontece no mieloma múltiplo, ou então a cintigrafia óssea, que permite detectar metástases ósseas. Nestas situações de hipercalcémia osteolítica, a concentração sérica da fosfatase alcalina óssea também se encontra elevada (Carroll & Schade. 2003). Como já foi referido, muitas vezes ambos os mecanismos (osteólise e factores humorais) estão envolvidos num quadro de hipercalcémia num doente oncológico, pelo que é importante não limitar o diagnóstico à primeira causa que é detectada, sendo necessário sempre investigar outras causas possíveis que também possam estar presentes.

### ***Doente idoso***

A hipercalcémia no idoso manifesta-se, geralmente, de forma mais exuberante, aparecendo sintomas com alterações mais pequenas da calcémia, devido às alterações neurológicas do envelhecimento e à elevada frequência de polimedicação. A sintomatologia é, porém, mais inespecífica nesta faixa etária.

## SECREÇÃO INAPROPRIADA DE ADH

### *Epidemiologia*

A hiponatremia é o distúrbio electrolítico mais frequente nos doentes idosos, principalmente naqueles institucionalizados ou internados, tendo uma prevalência de 18% a 22,5% por ano neste grupo etário (Chen *et al.* 2006). O risco de hiponatremia aumenta também com a idade (Upadhyay *et al.* 2006), o que, logicamente, aumenta a sua incidência e prevalência nos doentes idosos. A frequência de casos de hiponatremia causada por Secreção Inapropriada de ADH (SIADH) varia bastante de série para série, entre valores de 37,5% e 78,3%. Assim, torna-se uma entidade a considerar na avaliação de qualquer doente hiponatremico idoso, surgindo muitas vezes como a causa mais comum deste distúrbio electrolítico (Berghmans *et al.* 2000; Upadhyay *et al.* 2006). A SIADH é observada principalmente nos doentes internados, ocorrendo em cerca de 35% destes doentes (Deshmukh & Thomas. 2008); no entanto, estudos apontam para uma prevalência de 7% de hiponatremias ligeiras nos doentes de ambulatório (Hawkins. 2003).

A SIADH pode ter diversas etiologias, tais como doenças malignas, doenças pulmonares, doenças do SNC ou fármacos, entre outras, como se pode verificar na Tabela 3. A causa mais frequente é mesmo a doença oncológica (Jones. 1999), principalmente a nível pulmonar, nomeadamente o carcinoma de células pequenas do pulmão, surgindo a SIADH com uma incidência de 3% a 15% nestes casos (List *et al.* 1986; Hirshberg & Ben-Yehuda. 1997; Flombaum. 2000). O carcinoma de células pequenas do pulmão, por sua vez, é a causa mais frequente de SIADH, contribuindo para 80% dos casos deste distúrbio.

**Tabela 3.** Causas de SIADH (Ellison & Berl. 2007)

<b>Neoplasias malignas</b>	<b>Doenças pulmonares</b>	<b>Doenças do SNC</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Outras causas</b>
Carcinoma Pulmão Pequenas células Mesotelioma Orofaringe TGI Estômago Duodeno Pâncreas TGU Ureter Bexiga Próstata Endométrio Timoma Linfoma Sarcoma de Ewing	Infecções Pneumonia bacteriana Pneumonia viral Abscesso pulmonar Tuberculose Aspergilose Asma Fibrose cística	Infecção Encefalite Meningite Abscesso cerebral Febre maculosa das Montanhas Rochosas SIDA Hemorragias e massas Hematoma subdural Hemorragia subaracnóide AVC Tumor cerebral Traumatismo Hidrocefalia Trombose do seio cavernoso Outras Esclerose múltipla Síndrome de Guillain-Barré Síndrome de Shy-Drager Delirium tremens Porfíria aguda intermitente	Estimulantes da liberação/acção da ADH Clorpropamida ISRSs Antidepressivos tricíclicos Clofibrato Carbamazepina Vincristina Nicotina Narcóticos Antipsicóticos Ifosfamida Ciclofosfamida AINEs MDMA Análogos da ADH Desmopressina Ocitocina Vasopressina	Hereditária Idiopática Transitória Exercício físico (resistência) Anestesia geral Náusea Dor Stress

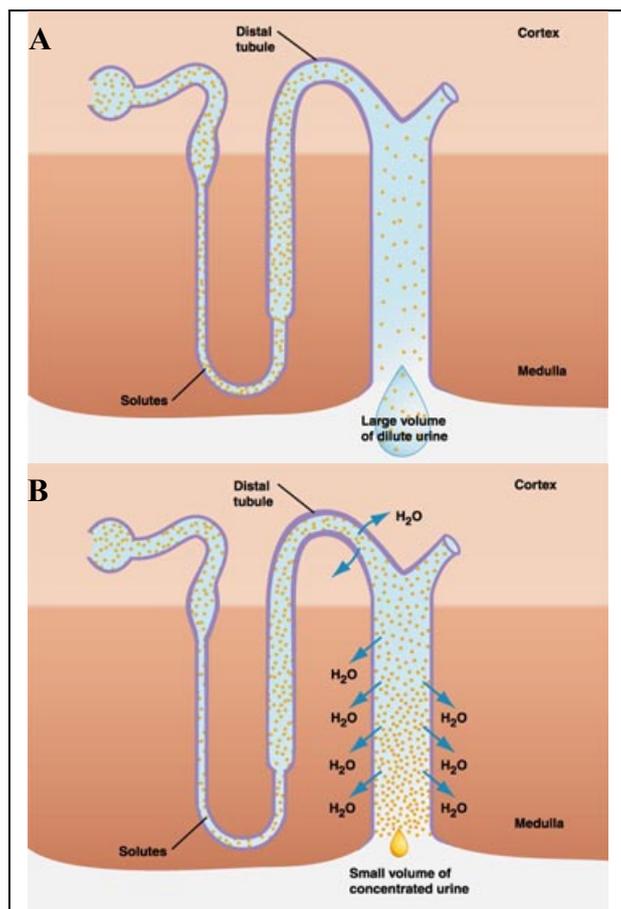
***Fisiopatologia***

A homeostasia hídrica do organismo reflecte-se na concentração sérica de sódio, uma vez que este é o principal determinante da osmolalidade plasmática. Assim, alterações na quantidade total de água sem alterações correspondentes na quantidade de solutos levam a que a osmolalidade plasmática se modifique, com consequentes hiper ou hiponatrémia, caso haja

diminuição ou aumento da quantidade total de água, respectivamente (Kugler & Hustead. 2000). No caso concreto da SIADH, como há retenção hídrica, ocorre hiponatremia.

A Hormona Antidiurética (ADH) é um polipeptídeo sintetizado normalmente nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, sendo libertada como resposta a estímulos, nomeadamente a hiperosmolalidade e a depleção do volume circulatório efectivo, contando para tal com osmorreceptores hipotalâmicos e barorreceptores localizados nas aurículas e nos grandes vasos. A produção normal de ADH cessa quando a osmolalidade plasmática atinge valores abaixo dos 275 mOsm/kg. Geralmente, a concentração de sódio é o principal determinante osmótico para a libertação de ADH (Flounders. 2003).

A principal acção da ADH, como está representada na Figura 2, é a nível renal, nas células principais dos ductos colectores corticais e medulares, onde aumenta a permeabilidade à água. Este aumento de permeabilidade ocorre pelo aumento de AMPc intracelular, que leva à inclusão de canais de aquaporina-2 na membrana luminal destas células. Estes canais levam à passagem de água livre para dentro das células para a sua posterior redistribuição intracorporal. No entanto, além desta acção, a ADH leva também à produção local de prostaglandinas no rim e tem acção vasoconstritora, libertando ainda factores VIII e de von Willebrand do endotélio vascular (Flounders. 2003).



**Figura 2. Acção renal da ADH**

**A** – Sem ADH não ocorre reabsorção de água nos ductos colectores, sendo a urina bastante diluída e em grande volume

**B** – A ADH induz a reabsorção de água no ducto colector, sendo a urina bastante concentrada e em pequeno volume

Uma secreção não fisiológica de ADH leva a um aumento na reabsorção de água, com consequente hiponatremia dilucional, uma vez que a excreção de sódio se encontra mantida. Por outro lado, apesar de a sede ser normalmente estimulada por hiperosmolalidade, hipotensão e hipovolemia, também a ADH vai induzir sede, levando a um aumento da ingestão de água (Flounders. 2003). Assim, a presença contínua desta hormona juntamente com a ingestão hídrica aumentada leva a uma grande retenção hídrica. Consequentemente, os receptores de volume são activados, havendo secreção de peptídeos como o peptídeo natriurético auricular, levando à natriurese (com um ligeiro grau de caliurese e diurese), o que faz com que o volume extra-celular (VEC) destes doentes esteja normal ou apenas

ligeiramente aumentado. Outro factor que contribui em grande escala para esta manutenção do VEC baseia-se nos princípios da circulação dos fluidos entre vasos e células: sendo o sangue hipotónico, a água migra para dentro das células para equilibrar a osmolalidade, havendo então edema cerebral devido à turgescência das células cerebrais, sendo que um aumento da água cerebral superior a 5-10% é mesmo incompatível com a vida. No entanto, apesar de haver este mecanismo compensatório de aumento de diurese, as perdas de sódio mantêm-se superiores à perda de água mantendo-se, portanto, a hiponatrémia. Contudo, após um período de alguns dias, é estabelecido um novo equilíbrio hidroelectrolítico, com concentrações estáveis (embora baixas) de sódio.

Uma hiponatrémia pode ser hiperosmolar (na presença de hiperglicémia), normoosmolar (na presença de hiperlipidémias ou hiperproteinémias) ou hipoosmolar. A hiponatrémia hipoosmolar pode ser dividida em duas classes, a hiponatrémia hipoosmolar hipovolémica e a hiponatrémia hipoosmolar euvolémica. A primeira acontece quando há depleção de volume ou depleção de volume arterial efectivo, sendo que a última ocorre quando há aumento da água livre sem alterações na quantidade de sódio. A hiponatrémia euvolémica é causada, na maioria dos casos, pela secreção não osmótica de ADH (Kugler & Hustead. 2000). A SIADH pode ser dividida em quatro tipos, como estão descritos na Tabela 4 (Aron *et al.* 2004).

**Tabela 4.** Tipos de SIADH

<b>Tipo</b>	<b>Descrição</b>
Tipo A	Sem relação com a osmolalidade plasmática
Tipo B	ADH produzida em excesso, mas proporcional à osmolalidade plasmática (controlo predeterminado para um nível mais baixo ou maior sensibilidade às alterações)
Tipo C	Alto nível basal de ADH, que sobe em resposta ao estímulo osmolar
Tipo D	Alteração da sensibilidade renal à ADH (concentrações normais de ADH)

Assim, a SIADH paraneoplásica, caracterizada pela libertação contínua de ADH apesar da diluição dos fluidos corporais e do aumento do volume extra-celular, pertence, na maioria das vezes, ao tipo A. No entanto, não é obrigatoriamente assim, uma vez que o tipo C também

apresenta concentrações basais elevadas de ADH, que podem ser explicadas também pela produção tumoral dessa substância (Ellison & Berl. 2007).

Resumindo, os mecanismos fisiopatológicos da SIADH são o aumento da reabsorção e a diminuição da excreção de água nos túbulos renais, o aumento da quantidade total de água principalmente no fluido intracelular, a diminuição da natrémia pelo efeito dilucional do excesso de água e pela excreção renal de sódio aumentada e ainda o aumento da concentração da urina, pela retenção hídrica.

### ***Manifestações clínicas***

A sintomatologia de qualquer hiponatrémia é influenciada pela severidade da mesma e pela sua velocidade de instalação (Flombaum. 2000). Se a SIADH tem um início rápido (1 a 3 dias) ou se a natrémia for inferior a 110 mEq/l, surgem sintomas neurológicos agudos, sendo que com natrémia inferior a 105 mEq/l há mesmo perigo de vida, com sintomatologia muito mais severa. Quando a concentração sérica de sódio se encontra entre os 115 e os 120 mEq/l surgem sintomas inespecíficos. Em casos de hiponatrémia de instalação lenta, crônica, os doentes podem estar completamente assintomáticos (Kamoi *et al.* 1998).

Apesar do excesso de água total no organismo, não surgem edemas periféricos, ascite ou insuficiência cardíaca, uma vez que apenas uma pequena parte desse excesso de água se mantém no fluido intravascular ou intersticial, sendo a maioria distribuída pelo espaço intracelular (Jones. 1999; Flombaum. 2000). Assim, a turgescência das células cerebrais causa aumento da pressão intracraniana e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, levando à disfunção neurológica, pelo que a sintomatologia neurológica domina a maioria dos quadros clinicamente aparentes de hiponatrémia (Adrogué & Madias. 2000).

Assim, antes de partir para o diagnóstico laboratorial, é de extrema importância a realização de uma história clínica completa, abordando a velocidade de instalação do quadro clínico,

bem como a presença de alguma patologia prévia que possa orientar o diagnóstico. É também indispensável um exame objectivo completo, com especial atenção na pesquisa de edemas periféricos ou sinais de desidratação, doença cardíaca, disfunção hepática, doença renal ou outras patologias que possam causar sintomas semelhantes ou mesmo hiponatrémia. Os sintomas mais frequentes na SIADH encontram-se esquematizados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Manifestações clínicas de SIADH (adaptado de Flounders. 2003)

<b>Sistema</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Sinais</b>
Geral	Fraqueza Astenia Mal-estar	
Neurológico	Alteração do estado mental Cefaleia Letargia ou irritabilidade Delirium Psicose Alterações da personalidade	Ataxia Tremores Sinais neurológicos focais Convulsões Obnubilação, coma Confusão mental
Gastrointestinal	Anorexia Náuseas e vômitos Diarreia Sede Cólicas	
Renal		Oligúria Ganho de peso Incontinência
Musculo-esquelético	Câimbras	Reflexos hipoactivos Mioclonias

### ***Diagnóstico***

O diagnóstico de SIADH prende-se, inicialmente, pela detecção de uma hiponatrémia, com ou sem manifestações clínicas. A hiponatrémia é definida por uma concentração sérica de sódio inferior a 135 mmol/l (Ellison & Berl. 2007). No entanto, este distúrbio electrolítico é extremamente frequente, podendo estar presente em muitas patologias diferentes, sendo indispensável uma avaliação mais detalhada, procurando caracterizar de forma exaustiva a

hiponatremia assim como avaliar as funções de outros órgãos e sistemas, com o intuito de descobrir a causa para a hiponatremia em questão.

Assim, surgem vários exames complementares de diagnóstico que devem ser realizados, de forma coerente, racional e organizada, tal como se encontra esquematizado na Figura 3. Em primeiro lugar procede-se à avaliação da osmolalidade sérica, para definir a hiponatremia como hipoosmolar, normoosmolar ou hiperosmolar. Esta osmolalidade, contudo, deve ser corrigida relativamente a osmoles inefectivos (dos quais a ureia é o mais importante), que apesar de contribuírem para a osmolalidade sérica não mantêm água no espaço extracelular. É importante, portanto, avaliar a osmolalidade efectiva, que é devida quase exclusivamente ao sódio. Podemos concluir, então, que na SIADH a hiponatremia é sempre hipoosmolar (Ellison & Berl. 2007).

Depois de estar confirmada a hipoosmolalidade plasmática (e, conseqüentemente, excluídos os diagnósticos de pseudohiponatremia ou de presença de substâncias osmoticamente activas, como acontece na hiperglicémia), procede-se à avaliação da osmolalidade urinária. Este valor permite avaliar a capacidade renal de diluição da urina. Em condições normais, a resposta fisiológica do rim à hiponatremia é a diluição urinária (osmolalidade inferior a 100mOsm/kg), que ocorre pela supressão fisiológica da secreção de ADH. Na SIADH, logicamente, a osmolalidade urinária vai estar acima dos 100 mOsm/kg, uma vez que não se verifica a supressão normal da produção de ADH e, conseqüentemente, o rim não vai ter capacidade para aumentar a excreção de água o que leva a uma incapacidade para diluir a urina (Rose. 2001).

O doseamento do sódio urinário permite avaliar o volume arterial efectivo, dando uma indicação sobre se a hiponatremia é hipovolémica ou euvolémica (Rose. 2001). Nos doentes em que existe diminuição do VEC verifica-se diminuição da excreção de sódio e de cloreto (ambos abaixo de 20 mmol/l). Por sua vez, numa hiponatremia euvolémica ocorre aumento do

sódio urinário acima dos 40 mmol/l (exceptuando casos de dietas pobres em sal, onde este valor pode mesmo ser inferior a 20 mmol/l). No entanto, há outras situações em que o sódio urinário está aumentado, nomeadamente condições em que ocorre perda de sódio, tais como a toma de diuréticos (tiazídicos), doenças parenquimatosas renais, insuficiência supra-renal e alcalose metabólica. Nos casos duvidosos, em que o sódio urinário se encontra entre os 20 e os 40 mmol/l, a resposta do sódio sérico e a excreção fraccional de sódio após administração de soro salino (1-2 litros por dia, 1-2 dias) podem estabelecer um diagnóstico correcto, sendo que um aumento de menos de 5 mmol/l na natrémia e um aumento superior a 0,5% na excreção fraccional de sódio são altamente sugestivos de SIADH.

O doseamento das concentrações séricas de ureia e ácido úrico podem também ser úteis no diagnóstico de SIADH. Sendo a urémia indicadora do volume extracelular (encontra-se elevada na hipovolémia, nos doentes com função renal normal), encontrar-se-á baixa na SIADH, por não haver redução do volume circulante (Decaux *et al.* 1994). Da mesma forma, a uricémia também diminui na SIADH, principalmente pela excreção acentuada de uratos secundária à expansão do volume plasmático.

O doseamento de cortisol e de TSH são importantes para a exclusão de doenças que podem causar hiponatrémia, nomeadamente a insuficiência supra-renal e o hipotiroidismo (Linas *et al.* 1980; Hanna & Scanlon. 1997). Também a avaliação do equilíbrio ácido-base e da caliémia podem ser úteis (Graber & Corish. 1991), uma vez que na SIADH se encontram normais, ao contrário de outras situações onde pode haver hipercalemia (Insuficiência Renal, Insuficiência Supra-renal) ou hipocalémia (toma de diuréticos), acidose (Insuficiência Renal, Insuficiência Supra-renal) ou alcalose (vómitos, toma de diuréticos).

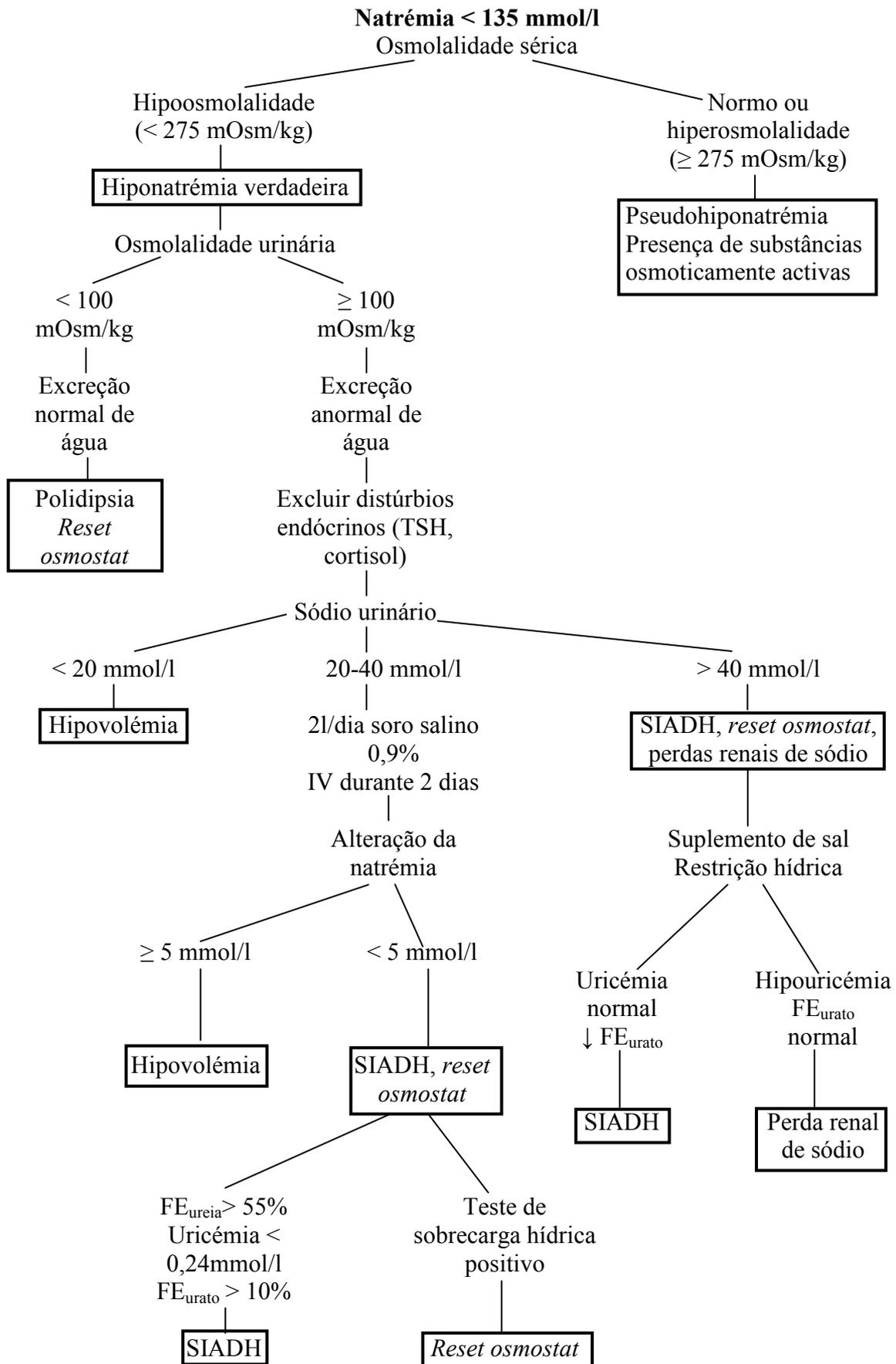
O diagnóstico de SIADH surge, assim, como um diagnóstico de exclusão, tendo de apresentar os seguintes critérios (Kugler & Hustead. 2000):

- Hiponatrémia hipotónica;

- Osmolalidade urinária superior a 100 mOsm/kg;
- Ausência de depleção de volume extracelular;
- Funções supra-renal e tiroideia normais;
- Funções renal, hepática e cardíaca normais.

### ***Doente idoso***

Esta síndrome manifesta-se, muitas vezes, mais tardiamente no doente idoso, devido à diminuição da sensibilidade à ADH. O quadro pode ser mais fruste no idoso, com manifestações neurológicas ligeiras.



**Figura 3.** Algoritmo de diagnóstico de SIADH (Milionis *et al.* 2002)

## SÍNDROME DE CUSHING

### *Epidemiologia*

A síndrome de Cushing, manifestação de hipercortisolismo, pode ter diversas origens, nomeadamente no que diz respeito à sua dependência ou não da secreção de ACTH. De acordo com vários estudos, a etiologia mais prevalente para esta síndrome é o adenoma hipofisário. A síndrome de Cushing dependente de ACTH representa, portanto, cerca de 80% do número total de casos de síndrome de Cushing, dos quais 80% são adenomas hipofisários produtores de ACTH e os restantes 20% devidos à produção ectópica (paraneoplásica) desta hormona. Assim, a produção ectópica de ACTH é responsável por cerca de 10% a 20% de todos os casos de síndrome de Cushing (Ilias. 2005; Isidori *et al.* 2006). A síndrome de Cushing paraneoplásica, em que a secreção de ACTH é ectópica, corresponde, portanto, a uma minoria dos casos (Wajchenberg *et al.* 1994), com prevalência inferior ainda à doença supra-renal (sendo que esta apresenta uma prevalência entre 5% e 32%).

Uma vez definida a origem neoplásica da ACTH, há vários tumores manifestamente capazes de sintetizar e libertar esta hormona, como se pode verificar na Tabela 6. Apesar da grande variabilidade encontrada nestes tumores, são os pulmonares, nomeadamente carcinóide ou carcinoma de células pequenas (não há consenso acerca de qual o mais frequente), os principais responsáveis pela secreção ectópica de ACTH, seguidos pelas neoplasias pancreática e do timo. No entanto, de acordo com os trabalhos de Shepherd *et al* (1992) e Delisle *et al* (1993), apenas 4,5% e 1,6% dos carcinomas de células pequenas do pulmão causam esta síndrome. É ainda importante fazer referência aos tumores ocultos produtores de ACTH, que, apesar de não serem detectados através dos exames complementares existentes, são responsáveis por esta síndrome em cerca de 12,5% a 16%.

Apesar de ser relativamente rara, a secreção ectópica de ACTH deve ser sempre tida em conta, devendo apenas ser excluída quando se comprova a produção hipofisária excessiva de ACTH.

**Tabela 6.** Causas de produção tumoral de ACTH (em %)

	Liddle <i>et al</i> 1969	Imura <i>et al</i> 1978	Jex <i>et al</i> 1985	Howlett <i>et al</i> 1986	Doppman <i>et al</i> 1989	Wajchenberg <i>et al</i> 1994	Aniszewski <i>et al</i> 2001	Isidori <i>et al</i> 2006
Pulmão	<b>55</b>	<b>57</b>	<b>48</b>	<b>56</b>	<b>39</b>	<b>25</b>	<b>36</b>	<b>47,5</b>
- Carcinóide	5	8	28	37	39	17	25	30
- SCLC	50	49	20	19		8	11	17,5
Pâncreas	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>25</b>	<b>16</b>	<b>7,5</b>
Timo	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>7</b>	<b>25</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
Feocrom.	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>25</b>	<b>3</b>	<b>2,5</b>
CM Tiróide	<b>2</b>	<b>6</b>					<b>8</b>	<b>7,5</b>
Hematológico	<b>10</b>	<b>10</b>		<b>12</b>				
TGI		<b>6</b>					<b>1</b>	<b>5</b>
Mesotelioma								<b>2,5</b>
Disseminado							<b>7</b>	<b>10</b>
Indeterminado	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>8</b>		<b>32</b>		<b>8</b>	
Oculto							<b>16</b>	<b>12,5</b>

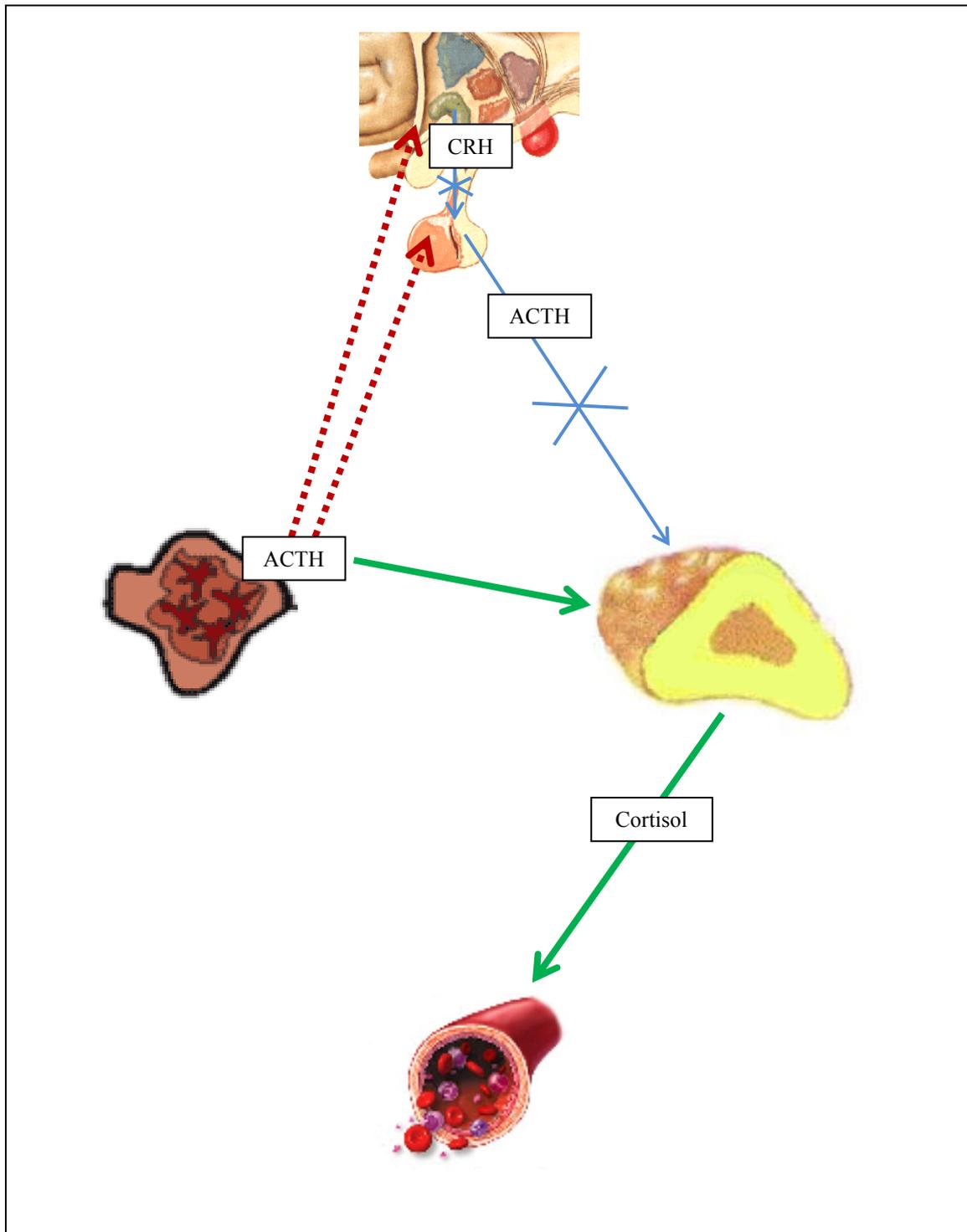
### ***Fisiopatologia***

A fisiopatologia da síndrome de Cushing paraneoplásica é idêntica à fisiopatologia geral da doença de Cushing, sendo que a diferença principal advém do local de produção da ACTH que, se na primeira é um tumor extra-hipofisário, na última é um adenoma hipofisário. No entanto, para a compreensão desta patologia, é importante referir os efeitos sistémicos da ACTH e do cortisol no organismo humano.

A ACTH é uma hormona produzida pela adenohipófise, que deriva da proopiomelanocortina (POMC) e que é libertada através da acção da CRH hipotalâmica nos receptores localizados nas células adenohipofisárias. Além deste factor, também a concentração plasmática de cortisol, o stress e os ciclos de sono regulam a síntese e libertação de ACTH para o sangue. A sua secreção é pulsátil, respeitando também um ritmo circadiano, com pico antes de despertar e mínimo antes de dormir. Também a ingestão de alimentos vai aumentar a libertação desta hormona. Com uma semi-vida de cerca de 10 minutos, a sua acção é rápida, estimulando a

esteroidogénese. Este estímulo ocorre na glândula supra-renal através da activação da enzima adenilato-ciclase, que produz AMPc que, por sua vez, vai estimular a síntese de enzimas que activam a biossíntese de cortisol e, em menor escala, de androgéneos (Williams & Dluhy, 2008).

Uma das principais funções do cortisol é a manutenção da glicémia no jejum. Assim, vai actuar a nível hepático, aumentando a neoglicogénese e a resposta hepática ao glucagon, diminuindo a captação de aminoácidos e a síntese de proteínas. Inibe também a captação periférica de glicose no músculo e no tecido adiposo, induzindo ainda a libertação de substratos para a neoglicogénese a partir do tecido muscular e promovendo a lipólise com libertação de glicerol e ácidos gordos. No tecido conjuntivo vai inibir os fibroblastos, com perda de colagéneo e tecido conjuntivo, o que está na origem de vários sinais clínicos da síndrome de Cushing. Vai afectar também os ossos e o metabolismo do cálcio, inibindo a formação óssea (diminui a proliferação celular e biossíntese de RNA, proteínas, colagéneo e ácido hialurónico; estimula directamente os osteoclastos; potencia as acções da PTH e da vitamina D3) ao mesmo tempo que diminui a absorção intestinal do cálcio e estimula a libertação de PTH, levando a um balanço negativo do cálcio. A nível hematológico vai actuar quase exclusivamente nos leucócitos, aumentando o número de polimorfonucleares intravasculares (aumento da libertação a partir da medula óssea, aumento da semi-vida, diminuição do movimento para fora do compartimento intravascular), diminuindo o número de linfócitos, monócitos e eosinófilos circulantes, diminuindo a migração de células inflamatórias para o local da lesão e diminuindo a produção e a função dos linfócitos. A nível cardiovascular aumenta o débito cardíaco e o tónus vascular periférico, principalmente estimulando a acção das catecolaminas. Induz ainda, actuando a nível renal, retenção de sódio, hipocalémia e hipertensão arterial. Inibe ainda a síntese e libertação de TSH, através da diminuição da resposta da TSH à TRH.



**Figura 4. Fisiopatologia da produção ectópica de ACTH**

Setas azuis – acções da CRH e da ACTH hipofisária, suprimidas; setas vermelhas, tracejado – retrocontrolo negativo sobre a CRH e a CTH; setas verdes – acções da ACTH ectópica e do cortisol.

Na produção ectópica de ACTH não existe retrocontrolo, havendo uma secreção aumentada e contínua desta hormona. A fisiopatologia desta síndrome encontra-se esquematizada na

Figura 4. O hipercortisolismo tem um início rápido, levando, muitas vezes, a discrepâncias entre o quadro clínico presente e as manifestações clássicas de síndrome de Cushing. Este início rápido, no entanto, é mais frequente na produção ectópica de ACTH pelo carcinoma pulmonar de células pequenas, sendo que os tumores neuroendócrinos (carcinóide, pancreático, tímico) apresentam um início mais insidioso e, portanto, semelhante ao adenoma hipofisário. Além disso, as elevadas concentrações de cortisol levam a que actue também como mineralocorticóide, causando hipocalémia. O excesso de cortisol vai ter acções potencialmente deletérias no organismo, ocorrendo aumento da libertação hepática de glicose, obesidade central (apesar de induzir lipólise, na síndrome de Cushing ocorre aumento do apetite e, mais tarde, hiperinsulinismo, levando à deposição de gordura), fraqueza muscular, resistência à insulina, hipercalciúria sem hipercalcémia, linfocitopenia, monocitopenia e granulocitose, alterações do humor, compromisso da memória, cataratas e aumento da pressão intra-ocular. Além do excesso de cortisol, também vai haver excesso de androgénios, responsáveis pelo hirsutismo e pelo aumento da hemoglobina e do hematócrito (Aron *et al.* 2004).

### ***Manifestações clínicas***

Como já foi referido, a velocidade de instalação do hipercortisolismo determina as manifestações clínicas iniciais da síndrome de Cushing. Assim, com início rápido, os sinais detectados mais precocemente são a hiperpigmentação cutânea sem fácies cushingóide nem ganho ponderal. Nos tumores neuroendócrinos a apresentação clínica é idêntica à da doença de Cushing, enquanto que nos carcinomas pulmonares de células pequenas apenas dois terços dos doentes apresentarão esses sinais clássicos (face em lua cheia e obesidade central). No que diz respeito à produção ectópica de ACTH por um tumor conhecido ou por um tumor oculto não há diferenças significativas no quadro clínico.

A síndrome de Cushing pode apresentar-se de diversas formas, embora existam manifestações muito mais frequentes do que outras. A Tabela 7 apresenta um resumo das manifestações clínicas.

**Tabela 7.** Manifestações clínicas de Secreção Ectópica de ACTH (Ilias. 2005)

<b>Manifestação clínica</b>	<b>Frequência</b>
Fraqueza muscular	82%
Alterações de peso	80%
Aumento	70%
Diminuição	10%
Hipertensão arterial	78%
Hirsutismo	75%
Osteoporose	75%
Hipocalémia	71%
Distúrbios psiquiátricos	53%
Equimoses	52%
Infecções	51%
Diabetes mellitus tipo 2	50%
Estrias violáceas	44%
Obesidade central	39%
Edema	38%
IMC > 28 kg/m <sup>2</sup>	36%
Fracturas	30%
Insónia	29%
Alterações da libido	25%
Aumento	24%
Diminuição	1%
Alterações cognitivas e da memória	22%
Hiperpigmentação	19%

É possível verificar que a fraqueza muscular, o aumento de peso, a hipertensão arterial, o hirsutismo, a osteoporose e a hipocalémia são as manifestações mais frequentes. No entanto, é importante não esquecer que estes são doentes mais susceptíveis a infecções, a distúrbios psiquiátricos, a Diabetes mellitus tipo 2 e a osteoporose. Os distúrbios psiquiátricos surgem com muito maior frequência nos tumores neuro-endócrinos do que no carcinoma pulmonar de células pequenas, onde se verifica a hiperpigmentação cutânea como sinal mais indicativo. No entanto, apesar de a hiperpigmentação ser um sinal clínico que indica com grande

probabilidade a presença de carcinoma pulmonar de células pequenas, surge com pouca frequência (19%), podendo haver produção ectópica de ACTH por tumores desse tipo sem hiperpigmentação.

O quadro clínico, principalmente nas formas de início recente, pode ser fruste, dominado pelas manifestações secundárias do hipercortisolismo, tais como Diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, alterações psiquiátricas ou osteoporose (Newell-Price & Grossman, 2007), o que pode, muitas vezes, dificultar o diagnóstico diferencial dessas patologias.

### ***Diagnóstico***

A nível laboratorial, a Síndrome de Cushing caracteriza-se por aumento do cortisol plasmático, que, apesar de estar presente em apenas 75% a 80% dos casos (Wajchenberg *et al.* 1994; Jex *et al.* 1985), quando são realizadas medições com múltiplas amostras recolhidas durante o dia esta frequência sobe para 94% (Howlett *et al.* 1986). Também a concentração de 17-hidroxicorticosteróides (17-OHCS) urinários pode indicar a secreção diária de cortisol; no entanto, há vários factores que podem influenciar este resultado, tais como obesidade ou fármacos. Ainda assim, estes níveis estão aumentados em mais de 95% dos casos de produção ectópica de ACTH. O cortisol livre urinário é um indicador mais sensível do hipercortisolismo endógeno, estando aumentado em virtualmente todos os doentes com produção ectópica de ACTH (Wajchenberg *et al.* 1994).

O primeiro passo no diagnóstico etiológico de uma Síndrome de Cushing corresponde ao doseamento da ACTH plasmática, para concluir se a síndrome em questão é ou não dependente de ACTH. Assim, valores de ACTH consistentemente inferiores a 5pg/ml indicam que esta é independente de ACTH. Níveis persistentemente superiores a 15pg/ml demonstram dependência de ACTH. Quando estamos na presença de valores duvidosos (entre 5pg/ml e 15pg/ml) é necessária uma investigação mais detalhada uma vez que qualquer uma

das possibilidades se pode apresentar com estas concentrações plasmáticas de ACTH (Newell-Price & Grossman. 2007). No caso da produção ectópica de ACTH, os valores de ACTH plasmática serão, portanto, compatíveis com síndrome de Cushing dependente de ACTH, sendo importante, então, o diagnóstico diferencial entre Doença de Cushing (por produção hipofisária aumentada de ACTH) e produção ectópica de ACTH. Além das manifestações clínicas, que muitas vezes são diferentes nas fases iniciais destas duas situações, também a hipocalémia é mais frequente na produção ectópica de ACTH (Ilias. 2005). No entanto, como já foi referido, os tumores neuroendócrinos surgem muitas vezes com manifestações clínicas idênticas à Doença de Cushing, além de que a hipocalémia também está presente em cerca de 10% desses casos. Alguns trabalhos (Howlett *et al.* 1986) apresentam resultados que indicam que, na produção ectópica de ACTH, a concentração plasmática de ACTH se encontra superior à verificada na Doença de Cushing (entre 390 e 2300pg/ml ou entre 42 e 428pg/ml, respectivamente). No entanto, esses mesmos trabalhos apresentam níveis de ACTH nos tumores ocultos idênticos aos da Doença de Cushing. Outros estudos, por sua vez, não apresentam diferenças significativas nas concentrações de ACTH quer sejam provenientes de produção ectópica ou hipofisária (Ilias. 2005). Assim, tornam-se indispensáveis outros exames complementares para definir, com maior certeza, a origem da ACTH que está a provocar a síndrome em causa.

Uma primeira abordagem a nível de diagnóstico etiológico de uma Síndrome de Cushing ACTH-dependente passa obrigatoriamente pela realização de provas dinâmicas, para avaliar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Assim, temos os testes de supressão com dexametasona (Wajchenberg *et al.* 1994), em que podem ser utilizadas doses baixas ou altas deste corticosteróide. O teste de supressão com baixa dose é realizado através da administração de 1mg de dexametasona ao deitar ou então com doses de 2mg/dia, em 2 dias. No final deste período é avaliada a concentração sérica de cortisol, a concentração urinária de 17-OHCS ou

o cortisol livre urinário. Nos casos de produção ectópica de ACTH, esta não responde à dexametasona, mantendo-se os níveis de cortisol dentro dos valores normais, ou seja, não são suprimidos (no estudo de Wajchenberg, nenhum dos doentes com produção ectópica de ACTH apresentou cortisol inferior a 18µg/dl ao acordar). Na prova com alta dose de dexametasona são utilizados 8mg ao deitar ou então 2mg, a cada 6 horas, durante 48 horas (Newell-Price *et al.* 1998). Em 80% dos casos de Doença de Cushing ocorre diminuição superior a 50% do 17-OHCS. Quando um teste com baixa dose apresenta diminuição superior a 30% no cortisol plasmático não existem vantagens em submeter o doente ao teste com alta dose, havendo, portanto, indícios da origem hipofisária da ACTH (Isidori *et al.* 2003). A ausência de resposta a qualquer destas provas de supressão é sugestiva de doença suprarrenal primária ou de produção ectópica de ACTH. Contudo, uma vez confirmada a existência de excesso de ACTH, este resultado é altamente sugestivo de produção ectópica (Newell-Price *et al.* 2002). Deve também ser realizado, neste estudo, o teste de estimulação com CRH (CRH ovina ou CRH humana recombinante em bólus intravenoso, uma vez que apresentam sensibilidades semelhantes), sendo que na Doença de Cushing há estimulação da produção de ACTH, o que já não acontece quando a secreção desta hormona é ectópica. Um teste de estimulação com CRH é considerado positivo quando há um aumento de 50% na concentração plasmática de ACTH e de 20% na cortisolémia (Kaye & Crapo. 1990); um aumento de 100% dos níveis de ACTH ou de 50% dos níveis de cortisol eliminam, virtualmente, qualquer possibilidade de secreção ectópica de ACTH. A combinação dos testes de supressão com dexametasona e do teste de estimulação com CRH apresenta uma acuidade diagnóstica bastante superior a qualquer um destes testes isoladamente (Newell-Price & Grossman. 2007), pelo que devem sempre ser ambos realizados. Estudou-se a utilidade de um teste com metirapona (Wajchenberg *et al.* 1994), em que ocorreria, na Doença de Cushing,

um aumento de, no mínimo, duas vezes a concentração de 17-OHCS urinário em 24 horas. No entanto, a elevada percentagem de falsos positivos (33%) limitou a utilização desta prova.

O exame *gold standard* para o diagnóstico diferencial entre Doença de Cushing e produção ectópica de ACTH (Paiva *et al.* 2004) é a cateterização bilateral dos seios petrosos inferiores (BIPSS). Uma vez que o sangue hipofisário é drenado para os seios petrosos inferiores, sem ocorrer contacto com sangue proveniente de outros locais, as concentrações de ACTH serão superiores nestes seios venosos relativamente ao sangue periférico. O facto de cada lado da hipófise drenar para o seio petroso inferior ipsilateral levanta a necessidade de realizar o doseamento de ACTH em ambos os seios. Este doseamento pode ser tanto de valores basais como de valores após estimulação com CRH. Uma relação sangue central/sangue periférico basal superior a 2:1 ou superior a 3:1 após estimulação com CRH é consistente com o diagnóstico de Doença de Cushing, sendo que uma relação igual ou inferior a 1,5:1 é altamente sugestiva de produção ectópica de ACTH (Newell-Price & Grossman. 2007). Em centros onde haja dificuldades técnicas na realização de BIPSS encontra-se em estudo a cateterização das veias jugulares internas como alternativa, apesar de ainda não haver resultados conclusivos disponíveis.

Uma vez confirmada a origem ectópica da ACTH é indispensável a localização do tumor que a está a produzir. Assim, e tendo em conta os dados epidemiológicos, os locais mais prováveis serão o pulmão, o timo e o pâncreas. Como tal, os exames imagiológicos com maior acuidade são a TAC multicortes com cortes finos do tórax e do abdómen e a RMN do tórax, sendo que as radiografias do tórax apresentam sensibilidade muito reduzida, dado que muitos tumores neuroendócrinos são demasiado pequenos para poderem ser detectados através desta técnica. A cintigrafia com radioisótopos que se ligam a receptores da somatostatina, apesar de confirmar a funcionalidade de uma lesão encontrada nos exames anteriores, raramente detecta tumores que não tenham sido detectados pela TAC ou pela RMN, sendo que só os detecta

quando são usadas doses de radioisótopos superiores ao normal e, mesmo assim, com uma frequência excessivamente baixa. Também a PET com 18-fluorodesoxiglicose foi estudada, apresentando poucas vantagens, uma vez que estes tumores apresentam, geralmente, pouca actividade metabólica (Pacak *et al.* 2004). Ainda em estudo está a utilização de PET com  $^{11}\text{C}$ -5-hidroxitriptofano no diagnóstico de tumores neuroendócrinos (Orlefors *et al.* 2005), não havendo ainda experiência suficiente com esta técnica para conseguir resultados conclusivos. Assim, e mesmo com uma investigação completa e exaustiva, o tumor produtor de ACTH mantém-se oculto em cerca de 15% dos casos, o que limita as possibilidades terapêuticas desta situação.

### ***Doente idoso***

A produção ectópica de ACTH manifesta-se, geralmente, apenas através de manifestações secundárias, como Diabetes Mellitus, hipertensão arterial ou osteoporose. Pode, contudo, estar presente apenas um quadro de *delirium*, nas fases iniciais da síndrome.

## **HIPOGLICÉMIA**

### ***Epidemiologia***

A hipoglicémia é uma emergência médica muito frequente, podendo haver diversas causas para a sua instalação. As causas mais frequentes são exógenas, nomeadamente fármacos e substâncias tóxicas. Dentro do grupo dos fármacos não utilizados no tratamento da Diabetes Mellitus que podem causar hipoglicémias temos, de acordo com os trabalhos de Larger *et al* (1995), cibenzolina (24% dos casos), dextroproxifeno e disopiramida (16% cada),  $\beta$ -bloqueantes, pentamidina e antidepressivos (5%) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (3,7%). O efeito hipoglicemiante destes fármacos ocorre principalmente nos indivíduos idosos, subnutridos, em jejum prolongado, com insuficiência renal, insuficiência

hepática ou sépsis. No entanto, a causa principal de todas as hipoglicémias é a insulino-terapia na Diabetes Mellitus tipo 1, sendo que em cerca de 25% destes doentes não surgem sintomas autonómicos clássicos da hipoglicémia, aumentando a incidência desta complicação em cerca de 7 vezes (Gold *et al.* 1994). No caso de Diabetes mellitus tipo 2, a hipoglicémia é mais frequente na terapia com sulfonilureias, com uma incidência anual de 18/1000 doentes (Van Staa *et al.* 1997). Nestes doentes, o risco é determinado principalmente pelo tipo de sulfonilureia e pelas associações a outros fármacos, pelo que é maior em doentes idosos, em casos de subnutrição ou jejum, polimedicação e consumo de álcool (Virally & Guillausseau. 1999). Também a toxicidade de certas substâncias pode causar hipoglicémia, sendo que aqui a maior frequência corresponde ao abuso de álcool; outras substâncias tóxicas apresentam maior probabilidade de causar hipoglicémia em casos de insuficiência hepática. É importante não esquecer, também, causas falsas de hipoglicémia, normalmente associadas a perturbações do foro psiquiátrico.

As causas endógenas de hipoglicémia correspondem essencialmente a tumores, dos quais o insulino-ma é o mais comum. No entanto, este tumor é relativamente raro, com uma incidência estimada de 1/250.000 por ano, sendo mais frequente nas 5ª e 6ª décadas de vida. Os outros tumores que podem causar hipoglicémia são o principal objecto deste trabalho, uma vez que é nestes casos que a hipoglicémia surge como síndrome paraneoplásica. Estes são casos extremamente raros, com uma incidência cerca de quatro vezes inferior à da hipoglicémia por insulino-ma (Marks & Teale. 1998). Destes tumores, os que se encontram mais frequentemente na origem da hipoglicémia são os tumores mesenquimatosos, contribuindo para cerca de 50% destes casos (Kuenen *et al.* 1996), podendo ser fibrossarcomas, mesoteliomas, rabiomiossarcomas, lipossarcomas, hemangiopericitomas, neurofibromas e linfossarcomas. Estes tumores apresentam, normalmente, um crescimento lento, sendo, no entanto, geralmente malignos e grandes na altura do diagnóstico. Podem ser retroperitoneais

(40%), intra-abdominais (30%) ou intra-torácicos (30%). Contudo, os tumores causadores de hipoglicémia podem, também, ter origem não mesenquimatosa, sendo aqui os mais comuns os hepatocarcinomas que, com uma incidência de 24% a 27% de hipoglicémia, contribuem para cerca de 20% a 24% dos casos de hipoglicémia paraneoplásica (Phillips & Robertson. 1993). Também podem cursar com hipoglicémia os tumores adrenocorticais malignos, tumores carcinóides e tumores do tubo digestivo. Como a hipoglicémia paraneoplásica é uma entidade clínica extremamente rara, há poucos estudos sobre a sua epidemiologia.

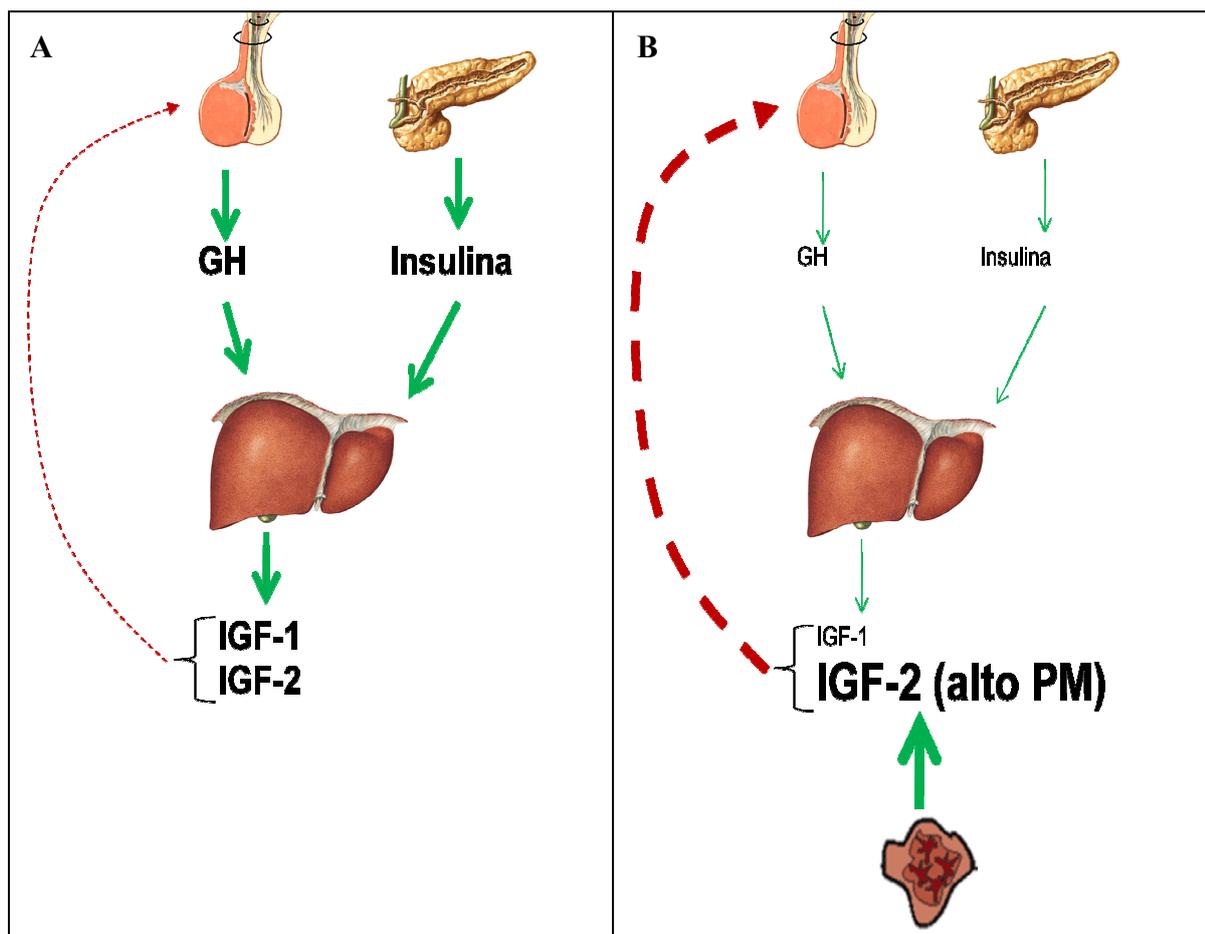
### ***Fisiopatologia***

O facto de vários tumores não endócrinos produzirem hipoglicémia, sem hiperinsulinémia, levou a que fossem propostos vários mecanismos fisiopatológicos para esta alteração tais como a deficiência em precursores da neoglicogénese, o consumo de glicose pelo tumor e a produção de factor(es) com acção semelhante à insulina (Phillips & Robertson. 1993). Vários trabalhos comprovam que o mecanismo fisiopatológico básico envolvido neste distúrbio é a produção de substâncias semelhantes na sua acção à insulina, uma vez que os níveis séricos de insulina nos doentes com hipoglicémia paraneoplásica se encontram muito diminuídos, estando a sensibilidade orgânica à insulina e o metabolismo da glicose preservados. O défice de precursores e o consumo excessivo de glicose pelo tumor não foram demonstrados, havendo inclusivamente estudos que afirmam que a maior parte da captação de glicose nestes casos ocorre no fígado e no tecido muscular, apoiando portanto a hipótese da produção de substâncias com acção insulínica pelo tumor. Esta hipótese ganha ainda mais solidez quando são avaliados exaustivamente estes doentes, verificando-se uma diminuição da glicémia basal, da produção de glicose e da lipólise (menor concentração de ácidos gordos livres) com aumento do *turnover* da glicose e da glicémia em resposta ao glucagon.

No organismo humano normal existem vários produtos peptídicos da família da insulina, assumindo particular importância os *Insuline-like Growth Factors* (IGFs) 1 e 2. Estes IGFs, contudo, apresentam diversas diferenças estruturais relativamente à insulina, sendo sintetizados como pré-prohormonas e posteriormente processados. Apesar de serem produzidos em múltiplos tecidos, o IGF-1 provém principalmente do fígado na vida adulta, ao passo que o IGF-2 é extremamente importante durante a vida fetal. Com a idade, verifica-se aumento da concentração de IGF-1 e diminuição da de IGF-2, que passa a ter uma acção principalmente parácrina e autócrina. A produção de IGF-1 é altamente dependente da GH, ao contrário da IGF-2, que é relativamente independente. As acções biológicas das IGFs são principalmente ao nível do crescimento e da diferenciação celular, actuando em receptores membranares específicos. No entanto, apresentam reactividade cruzada com o receptor da insulina tendo, portanto, acções insulínicas, nomeadamente o transporte de aminoácidos e a síntese proteica no tecido muscular, o transporte de glicose e a lipogénese no tecido adiposo e a síntese hepática de ácidos gordos. Os IGFs possuem menor potência do que a insulina, porém, devido ao facto de circularem em concentrações muito superiores à insulina, necessitam de modulação para não se ligarem aos receptores insulínicos. Esta modulação é efectuada principalmente pelas *Insulin-like Growth Factor Binding Proteins* (IGFBPs), que formam complexos com os IGFs, levando a que apenas cerca de 2% a 3% do IGF-1 e 1% do IGF-2 circulem livres. Os IGFs ligam-se, principalmente, à IGFBP-3 (que é produzida em relação com a GH), formando complexos ternários de alto peso molecular que incluem ainda uma subunidade ácida lábil (ALS) também dependente da GH. Estes complexos ternários não atravessam a membrana capilar com facilidade, mantendo ao IGFs no sangue, com biodisponibilidade muito limitada (de Groot *et al.* 2007).

Nos doentes com hipoglicémia paraneoplásica, os níveis plasmáticos de IGF-1 encontram-se diminuídos, enquanto que os de IGF-2 se encontram dentro dos valores normais ou mesmo

aumentados, ainda que raramente. O facto de estes tumores apresentarem níveis abundantes de mRNA para IGF-2 leva a concluir que o IGF-2 circulante é proveniente do tecido neoplásico. No entanto, apesar de a síntese deste peptídeo estar aumentada, o seu processamento ocorre de forma anormal (Daughaday & Kapadia. 1989), levando a que os níveis de IGF-2 de alto peso molecular não processado completamente (IGF-2 “grande”) sejam muito superiores aos níveis observados normalmente. Estes níveis variam entre 5% e 20% da concentração total de IGF-2 em condições normais, atingindo até 80% desta concentração nestas neoplasias (de Groot *et al.* 2007). Esta sobreprodução de IGF-2 “grande” exerce um retrocontrolo negativo sobre a produção de GH pela adenohipófise, induzindo indirectamente uma diminuição na concentração das proteínas cuja síntese depende da GH, nomeadamente o IGF-1, a IGFBP-3 e a ALS, como está representado na Figura 5. Ao mesmo tempo, o IGF-2 “grande” compete também com os IGFs pela ligação às IGFBPs, formando complexos binários, sem ALS (Kuenen *et al.* 1995). Estes complexos, de baixo peso molecular, atravessam facilmente a barreira capilar, aumentando os níveis tecidulares de IGF-2 “grande” (com acção biológica idêntica ao IGF-2), aumentando a acção insulínica, de todas as formas já referidas. Nestes doentes encontram-se muitas vezes concentrações aumentadas de IGFBP-2, que, tendo maior afinidade para IGF-2 (e, conseqüentemente, para IGF-2 “grande”), explicam a formação de complexos binários, uma vez que as concentrações de IGFBP-3 e de ALS se encontram muito diminuídas. No entanto, apesar de as concentrações totais de IGFs se encontrarem baixas, a quantidade de IGFs livres está muito aumentada relativamente ao normal, sendo de 4 vezes a de IGF-1 livre e de 20 vezes a de IGF-2 livre (aqui inclui-se também a IGF-2 “grande”). Estas concentrações aumentadas de IGFs livres produzem também mais acção insulínica e de supressão da produção de GH, entrando num ciclo vicioso em que há constante diminuição de produção de IGF-1, IGFBP-3 e ALS, com agravamento da hipoglicémia (de Groot *et al.* 2007).



**Figura 5. Fisiopatologia da Hipoglicémia paraneoplásica**

**A** – Setas verdes - acções normais de GH e insulina no fígado, com produção de IGFs; seta vermelha, tracejada - retrocontrolo que, fisiologicamente, exerce pouco efeito supressor.

**B** – Setas verdes - acções suprimidas da GH e da insulina, devido à produção de IGF-2 de alto peso molecular pelo tumor; seta vermelha, tracejada -retrocontrolo negativo muito mais acentuado sobre a produção de GH.

### ***Manifestações clínicas***

Numa crise hipoglicémica aguda o quadro clínico é, geralmente, exuberante, sendo que os sintomas iniciais surgem quando a glicémia se encontra abaixo de 55-60mg/dl (Virally & Guillausseau. 1999), sendo que a deterioração da função cognitiva ocorre quando estes níveis descem abaixo dos 50mg/dl (Mitrakou *et al.* 1991). A sintomatologia é dominada por manifestações autonómicas e manifestações neuroglicopénicas. As primeiras são fruto da resposta do Sistema Nervoso Autónomo à hipoglicémia, ao passo que as últimas são consequência directa da carência de glicose por parte do Sistema Nervoso Central. Há, contudo, grande controvérsia no que diz respeito à inclusão de determinados sintomas num

grupo ou noutro, como é o caso da sensação de calor, que tanto é considerada manifestação autonómica (Hepburn *et al.* 1991) como neuroglicopénica (Towler *et al.* 1993). No entanto, pode ser adoptada uma classificação relativamente consensual, sendo os sintomas autonómicos divididos em adrenérgicos e colinérgicos e os sintomas neuroglicopénicos classificados de acordo com a região cerebral afectada. Assim, como sintomas adrenérgicos temos tremores, fraqueza, astenia, palidez, ansiedade e palpitações, e como sintomas colinérgicos a sudorese e a fome; ainda surgem, como manifestações autonómicas, náuseas, sede, hipertensão arterial, arritmias cardíacas, angina, hipertensão pulmonar e parestesias. No que diz respeito aos sintomas neuroglicopénicos, são divididos em Corticais (desorientação, confusão, tonturas, dificuldades de concentração), Corticodiencefálicos (descoordenação, hiperactividade simpática, incapacidade de discriminar sensações e de responder a estímulos, miose), Mesencefálicos (convulsões, diplopia, hemiparésias, reflexo plantar em extensão) e Mielencefálicos (coma, respiração superficial, miose, bradicardia, hipotermia, morte). O quadro clínico da hipoglicémia apresenta grande variabilidade interindividual, sendo que, contudo, se mantém relativamente constante numa mesma pessoa (Virally & Guillausseau. 1999).

Nos doentes com hipoglicémia paraneoplásica, o quadro clínico é dominado pelos sintomas neuroglicopénicos que são, em tudo, idênticos aos que surgem nas restantes causas de hipoglicémia. Nestes casos, contudo, ocorrem caracteristicamente no período pós-absorptivo. Ao contrário do que se pensava inicialmente, que a velocidade de instalação da hipoglicémia não influenciava o quadro clínico, os estudos de Daughaday (1989) demonstraram que uma queda mais lenta da glicémia cursa com menor sintomatologia autonómica, sendo isto que acontece nos doentes com hipoglicémia paraneoplásica.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico de uma crise hipoglicémica tem de passar, invariavelmente, pela verificação laboratorial de valores baixos de glicémia aquando da presença da sintomatologia (Service. 1995), sendo que o quadro clínico regride com a correcção da glicémia. Assim, um valor normal de glicémia exclui a possibilidade de estarmos na presença de um distúrbio hipoglicémico. No entanto, uma glicémia baixa é um achado necessário mas não suficiente para este diagnóstico, uma vez que podem ocorrer erros de laboratório ou podemos estar perante uma pessoa normal cuja glicémia em jejum seja inferior a 50mg/dl. Nesta primeira amostra de sangue podem também ser doseados a insulina e o peptídeo C, cujos resultados podem fornecer indícios precoces de qual a patologia em causa.

Contudo, o diagnóstico de um distúrbio hipoglicémico não pode dar como concluída a investigação, sendo necessário determinar a sua etiologia. Para tal, surgem as provas de jejum prolongado, como a prova clássica do jejum de 72 horas, cujo protocolo está esquematizado na Tabela 8, actualmente substituída por jejum de 48 horas (Service. 1995), que apresenta resultados idênticos.

**Tabela 8.** Protocolo para jejum de 72 horas (Service. 1995)

1. Início do jejum corresponde à última ingestão de calorias. Suspensão de todos os medicamentos não essenciais.
2. O doente tem autorização para beber bebidas não calóricas e sem cafeína.
3. Assegurar a actividade do doente durante o período de vigília.
4. Medição das concentrações plasmáticas de glicose, insulina, peptídeo C e proinsulina na mesma amostra. Esta medição deve ser repetida a cada 6 horas até que a glicémia atinja 60mg/dl, altura em que deve ser medida a cada 1 ou 2 horas.
5. Terminar o jejum quando a glicémia atinge 45mg/dl e o doente apresenta sintomatologia compatível com hipoglicémia.
6. Medição das concentrações plasmáticas de glicose, insulina, peptídeo C, proinsulina, $\beta$ -hidroxibutirato e sulfonilureias na mesma amostra, no final do jejum. Administração de 1mg de glucagon intravenoso, medindo a glicémia após 10, 20 e 30 minutos. Então alimenta-se o doente.
7. Quando há suspeita de défice de cortisol, GH ou glucagon realizam-se estes doseamentos no início e no final do jejum.

No decorrer de qualquer uma destas provas é necessária uma pesquisa contínua de sinais e sintomas de hipoglicémia, ainda que discretos, quando a glicémia se encontra baixa, devendo o jejum ser terminado quando se verificarem simultaneamente hipoglicémia e sintomatologia associada. Na presença de sinais e/ou sintomas, com glicémia inferior a 45mg/dl, insulinémia inferior a 6 $\mu$ U/ml, peptídeo C inferior a 0,2nmol/l, proinsulina inferior a 5pmol/l,  $\beta$ -hidroxibutirato inferior a 2,7mmol/l, com alteração na glicose em resposta ao glucagon superior a 25mg/dl (diferença entre o valor máximo de glicémia e o valor no final do jejum) e pesquisa de sulfonilureias negativa, estaremos, muito provavelmente, na presença de uma hipoglicémia paraneoplásica, por acção de IGFs.

Uma vez colocada esta hipótese, procede-se ao doseamento de IGFs e IGFBPs, através de técnicas de RIA e *Western blot* (Kuenen *et al.* 1995). Assim, nestes casos, as quantidades de IGF-1 e IGFBP-3 encontrar-se-ão diminuídas, indicando diminuição da produção de GH. O IGF-2, por sua vez, encontra-se em quantidades normais, porém com uma fracção muito superior de IGF-2 de alto peso molecular. Também a IGFBP-2 se encontra, geralmente, em quantidade aumentada.

Os tumores causadores de hipoglicémia são, normalmente, grandes na altura do diagnóstico (de Groot *et al.* 2007), sendo, portanto, facilmente identificados através de técnicas de radiologia convencional (TAC ou RMN), sendo que os testes funcionais, nomeadamente a PET com flurodesoxiglicose, apresentam muitos falsos negativos.

### ***Doente idoso***

Na hipoglicémia não se encontram diferenças significativas entre os doentes jovens e os idosos. Não há, porém, estudos conclusivos a este nível.

## DISCUSSÃO

Analisando as características essenciais de cada uma das síndromes apresentadas, bem como a fisiologia normal do envelhecimento (não esquecendo a maior frequência de co-morbilidades e polimedicação nestes doentes), é possível inferir acerca das principais dificuldades de diagnóstico destas síndromes nesta faixa etária. Como já foi referido, estas situações podem manifestar-se, muitas vezes, apenas como *delirium*, uma vez que surgem de forma aguda e é esta a manifestação mais comum de doença aguda nos idosos.

Assim, no que diz respeito à hipercalcémia, a sintomatologia é, normalmente, mais exuberante nos idosos, podendo alertar mais rapidamente para este distúrbio. Contudo, a sintomatologia habitualmente apresentada, nomeadamente a nível do SNC (alterações do estado mental) é mais inespecífica nesta faixa etária, havendo muito mais doenças que se podem manifestar desta forma. Também o grau de compromisso neurológico e cognitivo prévio vão influenciar o quadro clínico e, também, a interpretação desse mesmo quadro clínico, pelo que é importantíssimo procurar aferir acerca da funcionalidade neurológica e cognitiva prévia ao episódio em causa, uma vez que podemos estar perante uma outra doença que até já poderia estar presente (por exemplo, demência). É também de extrema utilidade conhecer os medicamentos que o doente se encontrava a tomar antes do episódio, uma vez que a polimedicação é frequente nos idosos e alguns fármacos (sedativos e narcóticos) podem agravar o quadro clínico. Outra questão importante prende-se com a função renal que, nestes casos de hipercalcémia, se encontra preservada; porém, podemos estar perante um doente com patologia renal de base, pelo que também é útil ter um conhecimento prévio da função renal do doente, para verificar se houve alguma diminuição ou se eventuais valores baixos já estavam presentes antes do episódio. É ainda relevante referir a osteoporose, patologia muito frequente nos idosos, e que pode ser agravada nestes casos de hipercalcémia, uma vez que a

principal fonte de cálcio na hipercalcémia mediada por PTHrP é o tecido ósseo; assim, na presença de fracturas patológicas com diminuição da densidade óssea será sempre recomendado o doseamento do cálcio sérico.

A alta prevalência de hiponatremia enquanto distúrbio electrolítico nos idosos juntamente com o elevado número de causas possíveis para essa mesma hiponatremia devem levar a que seja feita uma investigação detalhada de todo e qualquer doente que surja nessa situação. O facto de a resposta à ADH estar diminuída nos idosos leva a que sejam necessárias concentrações mais elevadas desta hormona, o que pode atrasar o aparecimento de sintomatologia relativamente ao doente jovem. Contudo, é importante estar alerta para eventuais alterações aparentemente irrelevantes, como é o caso do aparecimento de sede num idoso. Os idosos, fisiologicamente, têm o reflexo da sede diminuído, pelo que um aumento deste reflexo deve chamar a atenção para possíveis distúrbios, tais como hiperosmolalidade, hipotensão, hipovolémia ou SIADH. A própria secreção de ADH está fisiologicamente diminuída nos idosos, pelo que concentrações mais altas desta hormona serão patológicas, provindo de uma localização ectópica. Também neste caso, sendo caracterizado por hiponatremia, o *delirium* será a manifestação clínica mais comum, acarretando toda uma panóplia de diagnósticos diferenciais a colocar antes ainda de realizar exames laboratoriais. Apesar de a SIADH ter como critérios de diagnóstico as funções supra-renal, tiroideia, renal, hepática e cardíaca normais, é necessário ter em conta a alta prevalência de doença a estes níveis nos idosos, pelo que será útil conhecer o estado destas funções antes do episódio em questão. Assim, torna-se mais importante aferir da ocorrência de alterações a este nível do que verificar os valores absolutos de análise destas funções. Também a tensão arterial está, geralmente, normal nos casos de SIADH; assim, este é outro parâmetro no qual se deve ter em conta o passado do doente, e os seus valores habituais de tensão arterial.

Por sua vez, a produção ectópica de ACTH manifesta-se, muitas vezes, de forma inicialmente diferente da Síndrome de Cushing típica, havendo maior prevalência de manifestações secundárias do hipercortisolismo. Dentro destas manifestações temos, portanto, a Diabetes mellitus tipo 2, a hipertensão arterial, as alterações psiquiátricas e a osteoporose. Também a fraqueza muscular surge com elevada frequência. Assim, e sabendo de antemão que todas estas manifestações são muito mais frequentes em idosos, até mesmo como patologia primária, poderão surgir grandes dificuldades na suspeita clínica desta síndrome. Mais uma vez se torna importante o conhecimento prévio do estado patológico prévio do doente em causa. No que diz respeito à hipertensão arterial, um outro sinal pode alertar para esta possibilidade; pelo facto de os idosos apresentarem frequentemente hipertensão sistólica com tensão arterial diastólica normal, uma hipertensão sistólica e diastólica num doente cuja tensão arterial diastólica era normal antes do episódio pode dar grandes indícios da origem desta alteração. Mais uma vez, o *delirium* pode ser a única manifestação desta síndrome, pelo que é também importante, nesses doentes, realizar um exame objectivo exaustivo e minucioso, uma vez que podem ser detectadas ligeiras alterações secundárias ao hipercortisolismo e que passariam despercebidas numa avaliação mais superficial.

No caso da hipoglicémia, devido ao facto de ser uma situação extremamente rara enquanto síndrome paraneoplásica, é importante realizar uma história clínica detalhada, tendo em conta que os idosos estão, frequentemente, polimedicados e apresentam co-morbilidades. Assim, é indispensável a realização de uma história medicamentosa minuciosa, uma vez que há fármacos, comuns na população idosa ( $\beta$ -bloqueantes e IECAs), que podem causar hipoglicémia, com maior frequência nestes doentes. Também as sulfonilureias, utilizadas vastamente no tratamento da Diabetes mellitus tipo 2, apresentam diversas interacções medicamentosas, que podem, muitas vezes, potenciar o seu efeito hipoglicemiante. Contudo, também as próprias manifestações clínicas podem levantar a suspeita de hipoglicémia

paraneoplásica, uma vez que, ao contrário das hipoglicémias secundárias a fármacos, neste caso a descida da glicémia dá-se de forma lenta, o que leva a que surjam menos sintomas autonómicos e, assim, a que o quadro seja menos exuberante do que o normal. A sintomatologia mais frequente nestes casos são as manifestações neuroglicopénicas que, no doente idoso, podem surgir principalmente como *delirium*, em fases iniciais, pelo que é indispensável também a medição da glicémia nestes doentes, uma vez que as consequências de uma hipoglicémia podem ser mesmo fatais.

## CONCLUSÃO

Apesar de muitas vezes a suspeita clínica de uma Síndrome Paraneoplásica Endocrinológica surgir no contexto de uma neoplasia já diagnosticada, em que o doente se apresenta com sintomatologia diferente (decorrente do excesso hormonal), há casos em que estas síndromes podem aparecer antes de a neoplasia em questão ser identificada. Assim, é de extrema importância o conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos de cada uma destas síndromes, para ser possível o diagnóstico rápido e eficaz. No idoso, em que síndromes paraneoplásicas se podem interpretar como sintomas de Síndrome Geriátrica (mais frequentemente o *delirium*), sem serem valorizados para a pesquisa de uma neoplasia, é ainda mais relevante que o clínico esteja alertado para o problema de forma a evitar um diagnóstico tardio de neoplasia. De acordo com a revisão efectuada e com o objectivo deste trabalho, é necessário, portanto, prestar muita atenção a quadros clínicos muitas vezes frustes, no idoso, uma vez que podem ser manifestações de uma síndrome paraneoplásica endocrinológica, com potencial utilidade no diagnóstico de uma neoplasia. Aqui, é de grande importância a epidemiologia destas síndromes, uma vez que ajuda a orientar a pesquisa da neoplasia, permitindo, na

maioria dos casos, poupar tempo e recursos. Assim, torna-se importante, senão indispensável, a realização de estudos nesta área, uma vez que os que existem podem não ser em número suficiente para poder tirar conclusões definitivas.

Além da importância como auxiliar no diagnóstico de determinadas neoplasias, há situações em que estas síndromes surgem já na doença muito avançada, havendo mesmo uma sobrevida muito baixa, como é o caso da hipercalcemia mediada por PTHrP. Porém, essas são situações em que, na maioria das vezes, o quadro clínico inicialmente dominado pela neoplasia passa a ser quase exclusivamente dominado pelas manifestações paraneoplásicas, pelo que se impõe o tratamento, ainda que paliativo, dessa mesma síndrome para, assim, assegurar a melhor qualidade de vida possível ao doente.

## BIBLIOGRAFIA

Aalami OO, Fang TD, Song HM, Nacamuli RP (2003) Physiological features of aging persons. Arch Surg 138: 1068-1076.

Aastor FC, Hanft KL, Ciocon JO (1999) Xerostomia: a prevalent condition in the elderly. Ear Nose Throat J 78:476-479.

Abou-Samra AB, Juppner H, Force T, Freeman MW, Kong XF, Schipani E, Urena P, Richards J, Bonventre JV, Potts JT Jr, Kronenberg HM, Segre GV (1992) Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. Proc Natl Acad Sci U S A 89:2732-2736.

Adkins RB, Marshall BA (1998) Anatomic and physiologic aspects of aging. In: Surgical Care for the Elderly (Adkins RB, Scott HW, eds), p531. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers.

Adrogué HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. N Engl J Med 342:1581-1589.

American Cancer Society (2000) Cancer Facts & Figures 2000. Atlanta Ga: American Cancer Society.

Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB (2006) Glicocorticóides e androgénios supra-renais. In: Endocrinologia Básica e Clínica (Greenspan FS, Gardner DG, eds), pp304-309. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil.

Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB (2006) Hipotálamo e hipófise. In: Endocrinologia Básica e Clínica (Greenspan FS, Gardner DG, eds), pp141-142. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil.

Balducci L (2001) The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. *Cancer Control* 8: 1-25.

Berghmans T, Paesmans M, Body JJ (2000) A prospective study on hyponatremia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 8:192-197.

Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrell RP Jr, Olson BR, Wu TL, Mitnick ME, Broadus AE, Stewart AF (1990) Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med* 322:1106-1112.

Carrel A, Ebelin AH (1921) Age and multiplication of fibroblasts. *J Exp Med* 34: 599-623.

Carroll MF, Schade DS (2003) A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 67:1959-1966.

Chen LK, Lin MH, Hwang SJ, Chen TW (2006) Hyponatremia among the institutionalized elderly in 2 long-term care facilities in Taipei. *J Chin Med Assoc* 69:115-119.

Clines GA, Guise TA (2005) Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 12:549-583.

Conroy S, O'Malley B (2005) Hypercalcaemia in cancer. *BMJ* 331:954.

Darmady EM, Offer J, Woodhouse MA (1973) The parameters of the ageing kidney. *J Pathol* 109: 195-207.

Daughaday WH, Kapadia M (1989) Significance of abnormal serum binding of insulin-like growth factor II in the development of hypoglycemia in patients with non-islet-cell tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:6778-6782.

Decaux G, Schlessler M, Coffernils M, Prospert F, Namias B, Brimioulle S, Soupart A (1994) Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clin Nephrol* 42:102-108.

de Groot JW, Rijkhof B, van Doorn J, Bilo HJG, Alleman MA, Honkoop AH, van der Graaf WTA (2007) Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 14:979-993.

Delisle L, Boyer MJ, Warr D, Killinger D, Payne D, Yeoh JL, Feld R (1993) Ectopic corticotrophin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med* 153:746-752.

Dent DM, Miller JL, Klaff L, Barron J (1987) The incidence and causes of hypercalcaemia. *Postgrad Med J* 63:745-750.

D'Errico A, Scarani P, Colosimo E, Spina M, Grigioni WF, Mancini AM (1989) Changes in the alveolar connective tissue of the ageing lung: an immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 415: 137-144.

Dorfman LJ, Bosley TM (1979) Age-related changes in peripheral and central nerve conduction in man. *Neurology* 29:38-44.

Dunnill MS, Halley W (1973) Some observations on the quantitative anatomy of the kidney. *J Pathol* 110: 113-121.

Elejalde JL (2004) Urgencias metabólicas en el paciente oncológico. *An Sist Sanit Navar* 27:53-62.

Ellison DH, Berl T (2007) The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064-2072.

Epstein M (1985) *Renal Physiologic Changes With Age*. Littleton, Colo: PSG Publishing.

Farias ML (2005) A hipercalcemia nas malignidades: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 49:816-824.

Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, Becker LC, Clulow J, Schulman SP, Lakatta EG (1995) Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol* 78:890-900.

Flombaum C (2000) Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 27:322-334.

Flounders JA (2003) Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. *Oncol Nurs Forum* 30:63-68.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189-198.

Forga L, Anda E, Martínez de Esteban JP (2005) Síndromes hormonales paraneoplásicos. *An Sist Sanit Navar* 28:213-226.

Gold AE, MacLeod KM, Frier BM (1994) Frequency of severe hypoglycaemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:697-703.

Graber M, Corish D (1991) The electrolytes in hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 18:527-545.

Grill V, Martin TJ (2000) Hypercalcemia of malignancy. *Rev Endocr Metab Disord* 1:253-263.

Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G (2000) The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:329-338.

Hanna FW, Scanlon MF (1997) Hyponatremia, hypothyroidism and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 350:755-756.

Hansen J (1998) Common Cancers in the Elderly. *Drugs Aging* 13: 467-478.

Hawkins RC (2003) Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 337:169-172.

Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK (2007) Cancer Statistics, Trends, and Multiple Primary Cancer Analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 12: 20-37.

Hayflick L (1965) The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 37: 614-636.

Hirshberg B, Ben-Yehuda A (1997) The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. *Am J Med* 106:878

Horwitz MJ, Stewart AF (2003) Humoral hypercalcemia of malignancy. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (Favus MF, ed), pp246-250. Washington D.C.: American Society for Bone and Mineral Research.

Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM (1986) Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 24:699-713.

Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK (2005) Cushing's Syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4955-4962.

Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI (1990) Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 113:941-948.

Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, Monson JP, Besser GM, Grossman AB (2003) Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5299-5306.

Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM (2006) The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 91:371-377.

Isidori AM, Lenzi A (2007) Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51:1217-1225.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ (2008) Cancer Statistics. 2008. *CA Cancer J Clin* 58: 71-96.

Jex RK, van Heerden JA, Carpenter PC, Grant CS (1985) Ectopic ACTH syndrome. Diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Surg* 149:276-282.

Jones L (1999) Electrolyte imbalances. In: *Cancer symptom management* (Yarbro C, Frogge M, Goodman M, eds), pp438-456. Boston: Jones and Bartlett.

Kaye TB, Crapo L (1990) Cushing's syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 112:435-444.

Kamoi K, Kurokawa I, Kasai H, Mizusawa A, Ebe T, Sasaki H, Matuzuki Y, Seino Y, Takahashi M, Togashi K, Miyamura H, Sato Y, Takato H, Kaneko H (1998) Asymptomatic hyponatremia due to inappropriate secretion of antidiuretic hormone as the first sign of a small cell lung cancer in an elderly man. *Intern Med* 37:950-954.

Knapowski J, Wieczorowska-Tobis, Witowski J (2002) Pathophysiology of ageing. *J Physiol Pharmacol* 53: 135-146.

Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B (1983) Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 127: 725-734.

Kronenberg RS, Drage CW (1973) Attenuation of the ventilator and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. *J Clin Invest* 53:1812-1819.

Kuonen BC, van Doorn J, Slee PHTJ (1996) Non-islet-cell tumour induced hypoglycaemia: a case report and review of literature. *Neth J Med* 48:175-179.

Kugler JP, Husted T (2000) Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. *Am Fam Physician* 61:3623-3630

Lakatta EG (2003) Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises, part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 107: 490-497.

Lakatta EG, Levy D (2003) Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises, part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 107: 346-354.

Larger E, Hillaire-Buys H, Assan R, Blayac JP (1995) Les hypoglycémies médicamenteuses en 1995. Données de la pharmacovigilance, analyse de la littérature. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 1995:89-105.

Levkoff SE, Besdina RW, Wetle T (1986) Acute confusional states (delirium) in the hospitalized elderly. *Ann Rev Gerontol Geriatr* 6:1-26.

Linas SL, Berl T, Robertson GL, Aisenbrey GA, Schrier RW, Anderson RJ (1980) Role of vasopressin in the impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *Kidney int* 18:58-67.

Marks V, Teale JD (1998) Tumours producing hypoglycaemia. *Endocr Relat Cancer* 5:111-129.

Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS (2002) The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 166:1056-1062.

Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mookan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J (1991) Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260:E67-E74.

Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall RE, Kemp BE, Suva LJ, Rodda CP, Ebeling PR, Hudson PJ, Zajac JD, Martin TJ (1987) Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84:5048-5052.

Muller EE, Rigamonti AE, Colonna VdeG, Locatelli V, Berti F, Cella SG (2002) GH-related and extra-endocrine actions of GH secretagogues in aging. *Neurobiol Aging* 23:907-919.

Mundy GR, Martin TJ (1982) The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism (Clinical and Experimental)* 31:1247-1277.

Nassisi D, Korc B, Hahn S, Bruns J, Jagoda A (2006) The evaluation and management of the acutely agitated elderly patient. *Mt Sinai J Med* 73:976-984.

Naughton BJ, Moran MB, Kadah H, Heman-Ackah Y, Longano J (1995) Delirium and other cognitive impairment in older adults in an emergency department. *Ann Emerg Med* 25:751-755.

Nelson A, Fogel BS, Faust D (1986) Bedside cognitive screening instruments: a critical assessment. *J Nerv Ment Dis* 174:73-83.

Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK (2006) Cushing's syndrome. *Lancet* 367:1605-1617

Newell-Price J, Grossman AB (2007) Differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51:1199-1206.

Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, Grossman AB (2002) Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1640-1645.

Olde Rikkert MG, Rigaud AS, van Hoeyweghen RJ, de Graaf J (2003) Geriatric syndromes: medical misnomer or progress in geriatrics? *Neth J Med* 61:83-87.

Olivetti G, Giordano G, Corradi D, Melissari M, Lagrasta C, Gambert SR, Anversa P (1995) Gender differences and aging: effects on the human heart 26:1068-1079.

Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P (1991) Cardiomyopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 68:1560-1568.

Orlefors H, Sundin A, Garske U, Juhlin C, Oberg K, Skogseid B, Langstrom B, Bergstrom M, Eriksson B (2005) Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3392-3400.

Oskvig RM (1999) Special problems in the elderly. *Chest* 115:158-164.

Overlie I, Moen MH, Morkrid L, Skjaeraasen JS, Holte A (1999) The endocrine transition around menopause – a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78:642-647.

Pacak K, Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Nieman LK (2004) The role of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [(111)In]-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2214-2221.

Paiva I, Ribeiro C, Gomes L, Baptista C, Gomes F, Rito M, Rebelo O, Marnoto D, Moura C, Leitão F, Carvalheiro M (2004) Síndrome de Cushing ACTH-dependente: estudo retrospectivo de 43 casos. *Acta Med Port* 17:367-374.

Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1993) Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 54: 594-606.

Perry HM 3<sup>rd</sup> (1999) The endocrinology of aging. *Clin Chem* 45:1369-1376.

Sirota DK (1980) Thyroid function and dysfunction in the elderly: a brief review. *Mt Sinai J Med* 47:126-131.

Phillips LS, Robertson DG (1993) Insulin-like growth factors and non-islet cell tumor hypoglycemia. *Metabolism* 42:1093-1101.

Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, Forsling ML, Morton JJ, Crowe MJ, Wollner L (1984) Reduced thirst after water deprivation in health elderly men. *N Engl J Med* 311:753-759.

Plackett TP, Boehmer ED, Faunce DE, Kovacs EJ (2004) Aging and innate immune cells. *J Leukoc Biol* 76:291-299.

Riggs BL (2002) Endocrine causes of age-related bone loss and osteoporosis. *Novartis Found Symp* 242:247-264.

Rose BD (2001) Hyposmolal states – hyponatremia. In: *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders* (Rose BD, Post TW, eds), pp696-745. New York: MacGraw Hill.

Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, Mendonça BB (2006) Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol* 155:725-733.

Schilling T, Pecherstorfer M, Blind E, Leidig G, Ziegler R, Raue F (1993) Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) does not regulate 1,25-dihydroxyvitamin D serum levels in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 76:801-803.

Schneider EL, Mitsui Y (1976) The relationship between *in vitro* cellular aging and *in vivo* human age. Proc Natl Acad Sci U S A 73: 3584-3588.

Schottenfeld D (1970) Medical syndromes associated with malignant tumours. CA Cancer J Clin 20:35-43.

Schulman C, Lunenfeld B (2002) The ageing male. World J Urol 20:4-10.

Service FJ (1995) Hypoglycemic disorders. NEJM 332:1144-1152.

Shay JW, Wright WE (2000) Hayflick, his limit and cellular ageing. Nature Rev Mol Cell Biol 1: 72-76.

Shepherd FA, Laskev J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F (1992) Cushing's syndrome associated with ectopic corticotrophin production and small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 10:21-27.

Strewler GJ (1998) Humoral manifestations of malignancy. In: Williams Textbook of Endocrinology (Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR eds), pp1693-1710. Philadelphia: Saunders.

Strewler GJ, Nissenson RA (1990) Hypercalcemia in malignancy. West J Med 153:635-640.

Syed MA, Horwitz MJ, Tedesco MB, Garcia-Ocaña A, Wisniewski SR, Stewart AF (2001) Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy. *Clin Endocrinol Metab* 56:1525-1531.

Tuttle KR, Kunau RT, Loveridge N, Mundy GR (1991) Altered renal calcium handling in hypercalcemia of malignancy. *J Am Soc Nephrol* 2:191-199.

Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE (2006) Incidence and prevalence of hyponatraemia. *Am J Med* 119(1):S30-S35.

van Cauter E, Leproult R, Plat L (2000) Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA* 284:861-868.

van Staa T, Abenhaim L, Monette J (1997) Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol* 50:735-741.

Virally ML, Guillausseau PJ (1999) Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 25:477-490.

Wajchenberg BL, Mendonça BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA (1994) Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 15:752-787.

Walke LM, Gallo WT, Tinetti ME, Fried TR (2004) The burden of symptoms among community-dwelling older persons with advanced chronic disease. *Arch Intern Med* 164:2321-2324.

Whiteway J, Morson BC (1985) Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon. *Gut* 26:258-266.

Williams GH, Dluhy (2008) Disorders of the adrenal cortex. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds), pp2249-2250. New York: McGraw Hill.

Woodhouse KW, Mutch E, Williams FM, Rawlins MD, James OF (1984) The effect of age on pathways of drug metabolism in human liver. *Age Ageing* 13:328-344.

Yancik R, Ries LAG (2000) Aging and cancer in America: demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 14: 17-23.